

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

United States Patent and Trademark  
Office  
(Box PCT)  
Crystal Plaza 2  
Washington, DC 20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 19 janvier 1998 (19.01.98)	en sa qualité d'office élu
Demande internationale n° PCT/FR97/01023	Référence du dossier du déposant ou du mandataire 2459/PCT
Date du dépôt international (jour/mois/année) 10 juin 1997 (10.06.97)	Date de priorité (jour/mois/année) 11 juin 1996 (11.06.96)
Déposant	DUBOIS, Jean-Luc

**1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:**

dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

31 décembre 1997 (31.12.97)

□ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection  a été faite  
 n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

<p>Bureau international de l'OMPI  34, chemin des Colombettes  1211 Genève 20, Suisse</p>	<p>Fonctionnaire autorisé  Carlos Roy</p>
<p>no de télecopieur: (41-22) 740.14.35</p>	<p>no de téléphone: (41-22) 338.83.38</p>

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT  
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et  
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

HOECHST MARION ROUSSEL  
102, route de Noisy  
F-93235 Romainville Cedex  
FRANCEDate d'expédition (jour/mois/année)  
28 janvier 1998 (28.01.98)Référence du dossier du déposant ou du mandataire  
2459/PCTDemande internationale no  
PCT/FR97/01023

## NOTIFICATION IMPORTANTE

Date du dépôt international (jour/mois/année)  
10 juin 1997 (10.06.97)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

 le déposant  l'inventeur  le mandataire  le représentant commun

Nom et adresse

VIEILLEFOSSE, Jean-Claude  
Roussel Uclaf  
111, route de Noisy  
F-93235 Romainville Cedex  
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat) Domicile (nom de l'Etat)

no de téléphone  
01 49 91 57 27no de télécopieur  
01 49 91 46 10no de télécopieur  
ROUSSA235477F

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

 la personne  le nom  l'adresse  la nationalité  le domicile

Nom et adresse

HOECHST MARION ROUSSEL  
102, route de Noisy  
F-93235 Romainville Cedex  
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat) Domicile (nom de l'Etat)

no de téléphone  
01 49 91 54 10no de télécopieur  
01 49 91 46 10no de télécopieur  
ROUSSA235477F

3. Observations complémentaires, le cas échéant:

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

 à l'office récepteur aux offices désignés concernés à l'administration chargée de la recherche internationale aux offices élus concernés à l'administration chargée de l'examen préliminaire international autre destinataire:Bureau international de l'OMPI  
34, chemin des Colombettes  
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé:

Carlos Roy

no de télécopieur (41-22) 740.14.35

no de téléphone (41-22) 338.83.38

001858023

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT  
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et  
instruction administrative 422 du PCT)Date d'expédition (jour/mois/année)  
28 janvier 1998 (28.01.98)Référence du dossier du déposant ou du mandataire  
2459/PCTDemande internationale no  
PCT/FR97/01023

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

HOECHST MARION ROUSSEL  
102, route de Noisy  
F-93235 Romainville Cédex  
FRANCE

## NOTIFICATION IMPORTANTE

Date du dépôt international (jour/mois/année)  
10 juin 1997 (10.06.97)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

le déposant  l'inventeur  le mandataire  le représentant commun

Nom et adresse

ROUSSEL UCLAF  
102, route de Noisy  
F-93230 Romainville  
FRANCE  
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de télécopieur

2. Le Bureau international informe au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

la personne  le nom  l'adresse  la nationalité  le domicile

Nom et adresse

HOECHST MARION ROUSSEL  
1 Terrasse Bellini  
F-92800 Puteaux  
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de télécopieur

3. Observations complémentaires, le cas échéant:

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

 à l'office récepteur aux offices désignés concernés à l'administration chargée de la recherche internationale aux offices élus concernés à l'administration chargée de l'examen préliminaire international autre destinataire:Bureau international de l'OMPI  
34, chemin des Colombettes  
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé:

Carlos Roy

no de télécopieur (41-22) 740.14.35

no de téléphone (41-22) 338.83.38

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT  
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et  
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Hoechst Marion Roussel

10. 1. 1998

HOECHST MARION ROUSSEL  
102, route de Noisy  
F-93235 Romainville Cedex  
FRANCE

DEPARTEMENT DU BREVET

Date d'expédition (jour/mois/année)  
28 janvier 1998 (28.01.98)Référence du dossier du déposant ou du mandataire  
2459/PCT

## NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale no  
PCT/FR97/01023Date du dépôt international (jour/mois/année)  
10 juin 1997 (10.06.97)

## 1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

 le déposant     l'inventeur     le mandataire     le représentant commun

Nom et adresse  ROUSSEL UCLAF 102, route de Noisy F-93230 Romainville FRANCE FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	FR	FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	

## 2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

 la personne     le nom     l'adresse     la nationalité     le domicile

Nom et adresse  HOECHST MARION ROUSSEL 1 Terrasse Bellini F-92800 Puteaux FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	FR	FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	

## 3. Observations complémentaires, le cas échéant:

## 4. Une copie de cette notification a été envoyée:

<input checked="" type="checkbox"/> à l'office récepteur	<input type="checkbox"/> aux offices désignés concernés
<input type="checkbox"/> à l'administration chargée de la recherche internationale	<input checked="" type="checkbox"/> aux offices élus concernés
<input checked="" type="checkbox"/> à l'administration chargée de l'examen préliminaire international	<input type="checkbox"/> autre destinataire:

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse  no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé:  Carlos Roy  no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	--

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGEÉE DE  
L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire:	VIEILLEFOSSÉ, Jean-Claude HOECHST MARION ROUSSEL Département des Brevets 102, Route de Noisy F - 93235 Romainville Cedex FRANCE
---------------	--

PCT  
HOECHST MARION ROUSSEL  
NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU  
RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE  
INTERNATIONAL BREVETS  
(règle 7-1-1-dtr-PCT)

Date d'expédition  
(jour/mois/année)

24.03.98

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 2459/PCT	NOTIFICATION IMPORTANTE	
Demande internationale No. PCT/FR97/01023	Date du dépôt international (jour/mois/année) 10/06/1997	Date de priorité (jour/mois/année) 11/06/1996
Déposant HOECHST MARION ROUSSEL et al.		

PR  
↓  
NJ 3

- Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.
- Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
- Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

#### 4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Si une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Fonctionnaire autorisé Senkel, H Tél. (+49-89) 2399-8071	
--	--	---

**TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS**  
**PCT**

**RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 2459/PCT	<b>POUR SUITE A DONNER</b>		voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)
Demande internationale n° PCT/FR97/01023	Date du dépôt international (jour/mois/année) 10/06/1997	Date de priorité (jour/mois/année) 11/06/1996	
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61L15/44			
Déposant HOECHST MARION ROUSSEL et al.			

<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent    feuilles.</p>
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I    <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport</li> <li>II    <input type="checkbox"/> Priorité</li> <li>III    <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</li> <li>IV    <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention</li> <li>V    <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</li> <li>VI    <input type="checkbox"/> Certains documents cités</li> <li>VII    <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale</li> <li>VIII    <input checked="" type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</li> </ul>

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 31/12/1997	Date d'achèvement du présent rapport 24.03.98
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Fonctionnaire autorisé Obrecht, I N° de téléphone (+49-89) 2399-8471



# RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR97/01023

## I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

**Description, pages:**

1-32 version initiale

### Revendications, N°:

1-32 version initiale

### Dessins, feuilles:

1/5-5/5 version initiale

## 2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- de la description, pages :
- des revendications, n°s :
- des dessins, feuilles :

3.  Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

#### 4. Observations complémentaires, le cas échéant :

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR97/01023

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1. Déclaration**

Nouveauté	Oui : Revendications 1-32
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-32
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-32
	Non : Revendications

**2. Citations et explications**

**voir feuille séparée**

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

**voir feuille séparée**

**Section V-----**

La présente demande concerne un dispositif destiné à l'administration transdermique de la trimegestone caractérisé en ce que la matrice comprend au moins une couche constituée d'un polymère silicone chargé en trimegestone.

EP-A-0 007 823 traite de la trimegestone comme étant un puissant progestomimétique, mais ne mentionne pas de matrice polymère adhésive.

DE-A-4405899 décrit un dispositif destiné à l'administration transdermique de désogestrel comprenant un polymère silicone.

EP-A-0 483 105, WO-A-0 483 105, DE-A4309830 et EP-A-0 328 806 décrivent un dispositif destiné à l'administration transdermique de stéroïdes, en particulier d'oestradiol comprenant un polymère de silicone. US-A-5 186 939 décrit un dispositif pour l'administration transdermale de fentanyl.

Les documents cités dans le rapport de recherche internationale ne divulguent pas l'objet revendiqué et ne suggèrent pas que parmi les nombreux polymères connus de l'homme du métier, seul un polymère silicone permet de répondre aux conditions de stabilité, de flux et d'adhésion requises pour l'administration transdermale de Trimegestone.

**Section VIII-----**

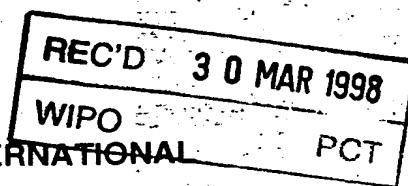
Les revendications 12 et suivantes ont été interprétées à la lumière de la revendication 1, c'est à dire comme comprenant une matrice polymère adhésive comprenant au moins une couche (2) constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et éventuellement une couche (1) et une couche (3), comme définies à la revendication 1.

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire 2459/PCT	<b>POUR SUITE A DONNER</b>		voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)
Demande internationale n° PCT/FR97/01023	Date du dépôt international (jour/mois/année) 10/06/1997	Date de priorité (jour/mois/année) 11/06/1996	
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61L15/44			
Déposant HOECHST MARION ROUSSEL et al.			

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.

2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I  Base du rapport
- II  Priorité
- III  Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV  Absence d'unité de l'invention
- V  Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI  Certains documents cités
- VII  Irrégularités dans la demande internationale
- VIII  Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 31/12/1997	Date d'achèvement du présent rapport 24.03.98
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international Office européen des brevets D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Fonctionnaire autorisé Obrecht, I N° de téléphone (+49-89) 2399-8471



## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR97/01023

## I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.) :

**Description, pages:**

1-32 **version initiale**

### **Revendications, N°:**

1-32 version initiale

### **Dessins, feuilles:**

1/5-5/5 version initiale

## 2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- de la description,      pages :
- des revendications,      n°s :
- des dessins,      feuilles :

3.  Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

#### 4. Observations complémentaires, le cas échéant :

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR97/01023

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventiv et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1. Déclaration**

Nouveauté	Oui : Revendications 1-32
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-32
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-32
	Non : Revendications

**2. Citations et explications**

**voir feuille séparée**

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

**voir feuille séparée**

**Section V-----**

La présente demande concerne un dispositif destiné à l'administration transdermique de la trimegestone caractérisé en ce que la matrice comprend au moins une couche constituée d'un polymère silicone chargé en trimegestone.

EP-A-0 007 823 traite de la trimegestone comme étant un puissant progestomimétique, mais ne mentionne pas de matrice polymère adhésive.

DE-A-4405899 décrit un dispositif destiné à l'administration transdermique de désogestrel comprenant un polymère silicone.

EP-A-0 483 105, WO-A-0 483 105, DE-A4309830 et EP-A-0 328 806 décrivent un dispositif destiné à l'administration transdermique de stéroïdes, en particulier d'oestradiol comprenant un polymère de silicone. US-A-5 186 939 décrit un dispositif pour l'administration transdermale de fentanyl.

Les documents cités dans le rapport de recherche internationale ne divulguent pas l'objet revendiqué et ne suggèrent pas que parmi les nombreux polymères connus de l'homme du métier, seul un polymère silicone permet de répondre aux conditions de stabilité, de flux et d'adhésion requises pour l'administration transdermale de Trimegestone.

**Section VIII-----**

Les revendications 12 et suivantes ont été interprétées à la lumière de la revendication 1, c'est à dire comme comprenant une matrice polymère adhésive comprenant au moins une couche (2) constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et éventuellement une couche (1) et une couche (3), comme définies à la revendication 1.

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>2459/PCT</b>	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° <b>PCT/ FR 97/ 01023</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>10/06/1997</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>11/06/1996</b>
Déposant <b>ROUSSEL UCLAF et al.</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1.  Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).
2.  Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).
3.  La demande internationale contient la divulgation d'un listage de séquence de nucléotides ou d'acides aminés et la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage de séquence
  - déposé avec la demande internationale
  - fourni par le déposant séparément de la demande internationale
    - sans être accompagnée d'une déclaration selon laquelle il n'inclut pas d'éléments allant au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée.
  - transcrit par l'administration

4. En ce qui concerne le titre,  le texte est approuvé tel qu'il a été remise par le déposant.

Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

**NOUVEAUX DISPOSITIFS DESTINES A L'ADMINISTRATION TRANSDERMIQUE DE LA TRIMEGESTONE**

5. En ce qui concerne l'abrégié,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégié est la suivante:

Figure n° 3  suggérée par le déposant.

parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

Aucune des figures n'est à publier.

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande internationale No  
PCT/FR 97/01023

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 6 A61L15/44 A61K31/575

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	KENJU SUGIBAYASHI ET AL: "POLYMERS FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 29, no. 1/02, 1 février 1994, pages 177-185, XP000433662 ---	1-31
A	EP 0 007 823 A (ROUSSEL UCLAF) 6 février 1980 cité dans la demande voir page 7; figure VI voir page 1, ligne 8 - ligne 17 ---	32
A	DE 44 05 899 A (SCHERING AG) 24 août 1995 voir colonne 6 - colonne 7; exemples 1,4 voir figure 3 ---	1,3,13, 16-18
A		24,25
		-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

2

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
15 octobre 1997	28.10.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Boulois, D

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 97/01023

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 483 105 A (CYGNUS RESEARCH CORPORATION) 29 avril 1992 voir page 7; exemple 1 voir page 8; exemples 14,15 ---	1,3,4
A	WO 87 07138 A (RUTGERS THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY) 3 décembre 1987 voir page 25 - page 28; exemple 1 ---	1,6,7,9, 10,12, 15,17,18
A	US 5 186 939 A (CLEARY G.W. ET AL) 16 février 1993 voir colonne 4 - colonne 5; exemples 1,2 ---	1,3,4, 12,13
A	DE 43 09 830 A (LTS LOHMANN THERAPIE SYSTEME GMBH) 5 mai 1994 voir page 5; exemple 3 ---	22-24
A	EP 0 328 806 A (PACO PHARMACEUTICAL) 23 août 1989 voir page 4; exemple 1 -----	22-24

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR 97/01023

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 7823 A	06-02-80	FR 2430953 A		08-02-80
		AT 4218 T		15-08-83
		AT 8899 T		15-08-84
		AU 527592 B		10-03-83
		AU 4889579 A		17-01-80
		CA 1131215 A		07-09-82
		DK 136391 A		16-07-91
		DK 292579 A		14-01-80
		EP 0046001 A		17-02-82
		JP 1443564 C		08-06-88
		JP 55015475 A		02-02-80
		JP 62054119 B		13-11-87
		JP 1581857 C		11-10-90
		JP 2007600 B		19-02-90
		JP 63033395 A		13-02-88
		US 4273771 A		16-06-81
		ZA 7903453 A		25-06-80
DE 4405899 A	24-08-95	AU 1578695 A		04-09-95
		CA 2183544 A		24-08-95
		WO 9522321 A		24-08-95
		EP 0744943 A		04-12-96
		HU 74458 A		30-12-96
		NO 963433 A		16-08-96
EP 483105 A	29-04-92	AT 124256 T		15-07-95
		AU 640383 B		26-08-93
		AU 5784590 A		01-11-90
		AU 601528 B		13-09-90
		AU 8249887 A		23-06-88
		CA 1309021 A		20-10-92
		DE 3751383 D		03-08-95
		DE 3751383 T		11-01-96
		DE 3785015 A		29-04-93
		DE 3785015 T		07-10-93
		EP 0272987 A		29-06-88
		ES 2075966 T		16-10-95
		JP 2535731 B		18-09-96
		JP 8040937 A		13-02-96
		JP 2105910 C		06-11-96

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR 97/01023

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 483105 A		JP 8016054 B JP 63233916 A PT 86426 B PT 101320 A US 4906463 A US 5186939 A US 5006342 A	21-02-96 29-09-88 31-03-94 29-07-94 06-03-90 16-02-93 09-04-91
WO 8707138 A	03-12-87	US 4883669 A AT 109343 T AU 7489587 A AU 635182 B AU 7526891 A CA 1300019 A DE 3750327 D DE 3750327 T DK 41988 A EP 0269696 A JP 2579982 B JP 1501146 T KR 9600553 B US 5145682 A US 5560922 A	28-11-89 15-08-94 22-12-87 11-03-93 12-09-91 05-05-92 08-09-94 08-12-94 28-01-88 08-06-88 12-02-97 20-04-89 09-01-96 08-09-92 01-10-96
US 5186939 A	16-02-93	US 4906463 A AT 119019 T AU 633500 B AU 3853089 A CA 1325381 A DE 68921473 D DE 68921473 T DK 241090 A EP 0409910 A JP 3504977 T KR 9501968 B PT 90240 B WO 8910108 A US 5006342 A AT 124256 T AU 640383 B	06-03-90 15-03-95 04-02-93 24-11-89 21-12-93 06-04-95 22-06-95 05-10-90 30-01-91 31-10-91 08-03-95 31-10-94 02-11-89 09-04-91 15-07-95 26-08-93

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR 97/01023

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5186939 A		AU 5784590 A AU 601528 B AU 8249887 A CA 1309021 A DE 3751383 D DE 3751383 T DE 3785015 A DE 3785015 T EP 0272987 A EP 0483105 A ES 2075966 T JP 2535731 B JP 8040937 A JP 2105910 C JP 8016054 B JP 63233916 A PT 86426 B PT 101320 A	01-11-90 13-09-90 23-06-88 20-10-92 03-08-95 11-01-96 29-04-93 07-10-93 29-06-88 29-04-92 16-10-95 18-09-96 13-02-96 06-11-96 21-02-96 29-09-88 31-03-94 29-07-94
DE 4309830 A	05-05-94	AU 681383 B AU 6208394 A CA 2156746 A CZ 9502489 A WO 9422481 A EP 0689458 A FI 954497 A HU 73425 A IL 109084 A JP 8508266 T NO 953792 A NZ 262418 A PL 310555 A SK 120695 A ZA 9401987 A	28-08-97 24-10-94 13-10-94 13-03-96 13-10-94 03-01-96 22-09-95 29-07-96 05-12-96 03-09-96 25-09-95 27-08-96 27-12-95 05-02-97 05-04-95
EP 328806 A	23-08-89	US 4906475 A AU 1917788 A JP 2003607 A	06-03-90 17-08-89 09-01-90

Please type or print sign (+) inside the box →

Approved for use through 9/30/98. GMB 0651-0032  
Patent and Trademark Office, U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid GMB control number.

## DECLARATION FOR UTILITY OR DESIGN PATENT APPLICATION

Declaration OR  Declaration  
Submitted Submitted after  
with Initial Filing Initial Filing

Attorney Docket Number	146.1307
First Named Inventor	Jean-Luc Dubois
COMPLETE IF KNOWN	
Application Number	PCT/FR97/01023
Filing Date	June 10, 1997
Group Art Unit	
Examiner Name	

As a below named Inventor, I hereby declare that:

My residence, post office address, and citizenship are as stated below next to my name:

I believe I am the original, first and sole inventor (if only one name is listed below) or an original, first and joint inventor (if plural names are listed below) of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled:

### NEW DEVICES INTENDED FOR THE TRANSDERMIC ADMINISTRATION OF TRIMEGESTONE, THEIR PREPARATION PROCESS AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(Title of the Invention)

the specification of which

is attached hereto  
OR

was filed on (MM/DD/YYYY) 06/10/97 as United States Application Number or PCT International

Application Number PCT/FR97/01023 and was amended on (MM/DD/YYYY)   (if applicable).

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above identified specification, including the claims, as amended by any amendment specifically referred to above.

I acknowledge the duty to disclose information which is material to patentability as defined in Title 37 Code of Federal Regulations, §1.56.

I hereby claim foreign priority benefits under Title 35, United States Code §119 (a)-(d) or §365(b) of any foreign application(s) for patent or inventor's certificate, or §365 (a) of any PCT international application which designated at least one country other than the United States of America, listed below and have also identified below, by checking the box, any foreign application for patent or inventor's certificate, or of any PCT international application having a filing date before that of the application on which priority is claimed.

Prior Foreign Application Number(s)	Country	Foreign Filing Date (MM/DD/YYYY)	Priority Not Claimed	Certified Copy Attached?
			YES	NO
96/07208	France	6/11/96	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PCT/FR97/01023	PCT	6/10/97	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Additional foreign application numbers are listed on a supplemental priority sheet attached hereto:

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code § 119(e) of any United States provisional application(s) listed below.

Application Number(s)	Filing Date (MM/DD/YYYY)	<input type="checkbox"/> Additional provisional application numbers are listed on a supplemental priority sheet attached hereto.

Please type a plus sign (+) inside this box →

PCT/Guide (2-92)  
Approved for use through 9/30/98 GMB 0651-0921  
Patent and Trademark Office: U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid GMB control number.

## DECLARATION

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code, §120 of any United States application(s), or §365(c) of any PCT international application designating the United States of America, listed below and, insofar as the subject matter of each of the claims of this application is not disclosed in the prior United States or PCT International application in the manner provided by the first paragraph of Title 35, United States Code, §112, I acknowledge the duty to disclose information which is material to patentability as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, §1.56 which became available between the filing date of the prior application and the national or PCT international filing date of this application.

U.S. Parent Application Number	PCT Parent Number	Parent Filing Date (MM/DD/YYYY)	Parent Patent Number (if applicable)

Additional U.S. or PCT international application numbers are listed on a supplemental priority sheet attached hereto.

As a named inventor, I hereby appoint the following registered practitioner(s) to prosecute this application and to transact all business in the Patent and Trademark Office connected therewith:

Name	Registration Number	Name	Registration Number
Bierman, Muserlian and Lucas	18,818		
Jordan B. Bierman	18,629		
Charles A. Muserlian	19,683		
Donald C. Lucas	31,275		

Additional registered practitioner(s) named on a supplemental sheet attached hereto.

Direct all correspondence to:

Name	Charles A. Muserlian		
Address	Bierman, Muserlian and Lucas		
Address	600 Third Avenue		
City	New York	State	NY
Country	U.S.A.	Telephone	(212) 661-8000
		Fax	(212) 661-8002

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name of Sole or First Inventor:		<input type="checkbox"/> A petition has been filed for this unsigned inventor					
Given Name	Jean-Luc	Middle Initial	Family Name	DUBOIS			Suffix e.g. Jr.
Inventor's Signature					Date		
Residence: City	Paris	State	Country	France	Citizenship	France	
Post Office Address	63, rue de Meaux, F-75019, Paris, France						
Post Office Address							
City	Paris	State	Zip	F-75019	Country	France	
<input type="checkbox"/> Additional inventors are being named on supplemental sheet(s) attached hereto							

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE

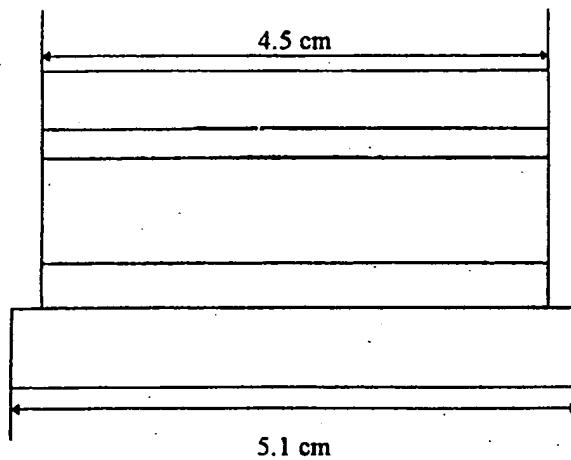
## VERTU DU TRAITE DE COOPERATION

## MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>A61L 15/44, A61K 31/575</b>		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/47333</b> (43) Date de publication internationale: 18 décembre 1997 (18.12.97)
(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR97/01023</b> (22) Date de dépôt international: 10 juin 1997 (10.06.97)  (30) Données relatives à la priorité: 96/07208 11 juin 1996 (11.06.96) FR		(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, PL, RU, TR, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.  Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>	
(71) Déposant ( <i>pour tous les Etats désignés sauf US</i> ): ROUSSEL UCLAF [FR/FR]; 102, route de Noisy, F-93230 Romainville (FR).  (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant ( <i>US seulement</i> ): DUBOIS, Jean-Luc [FR/FR]; 63, rue de Meaux, F-75019 Paris (FR).  (74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean-Claude; Roussel Uclaf, 111, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).		<p style="text-align: center;">F002</p>	

(54) Title: NOVEL DEVICES FOR TRANSDERMAL ADMINISTERING OF TRIMEGESTONE

(54) Titre: NOUVEAUX DISPOSITIFS DESTINES A L'ADMINISTRATION TRANSDERMIQUE DE LA TRIMEGESTONE

STRUCTURE OF A THREE-LAYERED PATCH (20 cm<sup>2</sup>)Structure d'un patch tr couche (20 cm<sup>2</sup>)

- (a)
- (1)
- (2)
- (3)
- (b)

DOCUMENT PROCESSING  
BRANCH

99 DEC - 9 PM 2:32

05 JAN 2000

## (57) Abstract

The invention discloses devices for transdermal administering characterised in that they contain: a protective film (a), a unilayer, two-layered or three-layered matrix loaded with Trimegestone and optionally a matrix loaded with oestrogen, a peelable protective film (b), their method of preparation and their application as medicine.

## (57) Abrégé

L'invention a pour objet les dispositifs destinés à l'administration transdermique caractérisés en ce qu'ils renferment: un film de protection (a), une matrice monocouche, bicouche ou tricouche chargée en Trimegestone et éventuellement une matrice chargée en estrogène, un film protecteur pelable (b), leur procédé de préparation et leur application à titre de médicaments.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Maritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yugoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

## NOUVEAUX DISPOSITIFS DESTINES A L'ADMINISTRATION TRANSDERMIQUE DE LA TRIMEGESTONE

5 La présente invention concerne de nouveaux dispositifs destinés à une administration par voie transdermique de la trimegestone et leur procédé de préparation.

Les systèmes transdermiques délivrant un progestomimétique présentent un grand intérêt en thérapeutique.

10 En effet, les stéroïdes progestomimétiques sont des principes actifs qui doivent être administrés sur de longues périodes de temps.

Des esters retard de ces stéroïdes ou des formes galéniques à libération contrôlée telles que les implants ou les 15 microsphères sont utilisés en thérapeutique mais présentent le plus souvent l'inconvénient de ne pas être d'une grande facilité d'emploi. De plus, ils ne permettent pas d'interrompre le traitement très rapidement en cas de nécessité.

Un système transdermique a l'avantage de pouvoir être utilisé 20 pour un traitement à long terme tout en limitant les surdoses. De plus la voie transdermique permet d'éviter les effets indésirables liés à la surcharge au niveau hépatique.

La demanderesse a ainsi été amenée à étudier une nouvelle composition pharmaceutique administrable par voie 25 transdermique renfermant un progestomimétique connu sous le nom de Trimegestone (le 17alpha-méthyl-17béta-(2-hydroxy-1-oxo-propyl)-estra-4,9-dièn-3-one (21S)) :

1 - qui permette de contenir la Trimegestone dans de bonnes conditions de stabilité, notamment lors du stockage,

30 2 - qui permette d'administrer la Trimegestone avec un flux transcutané compris entre 0,1 et 3  $\mu\text{g.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$ ,

3 - qui permette de délivrer la dose nécessaire de principe actif tout en gardant une dimension (surface) plus acceptable que celle des patchs de l'art antérieur,

35 4 - dont le procédé de fabrication est simple et peu coûteux

5 - qui permette une adhésion compatible avec la durée nécessaire notamment à un traitement hormonal substitutif de la ménopause, soit de 3 à 7 jours,

6 - qui présente un grammage adéquat aux critères de flux et d'adhésion.

L'invention a donc pour objet une matrice polymère adhésive appliquée à un dispositif destiné à l'administration 5 transdermique d'un progestomimétique caractérisée en ce que cette matrice est constituée d'une ou des couches successives suivantes :

- éventuellement une couche (1), dite d'ancrage, constituée d'un polymère silicone,
- 10 - une couche (2), constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables, et éventuellement en plastifiant,
- éventuellement une couche (3), dite d'adhésion, constituée d'un polymère silicone.

15 La Trimegestone est un puissant progestomimétique décrit dans le brevet Européen EP-0007823.

On entend par dérivés pharmaceutiquement acceptables, les esters en position 21 de la Trimegestone, le reste du 20 groupement ester renfermant de 1 à 12 atomes de carbone. Il s'agit notamment du dérivé 17béta-(2-acétoxy-1-oxo propyl) estra-4,9-dièn-3-one (21S). Il peut s'agir également des groupements 2-acyloxy suivants : isopropionyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, valéryloxy, isovaléryloxy, oxalyloxy, succinyloxy, pivaloyloxy, undécanoxyloxy, benzoyl-25 oxy. Ces esters sont notamment préparés par action d'acides ou d'anhydrides carboxyliques aliphatiques ou aromatiques renfermant de 1 à 12 atomes de carbone sur la Trimegestone.

Les esters de la Trimegestone, dont le reste ester renferme 1 atome de carbone ou de 3 à 12 atomes de carbone, 30 sont également objet de la présente invention.

Parmi les nombreux polymères connus de l'homme du métier, susceptibles de contenir un progestomimétique tel que la Trimegestone, la demanderesse a déterminé que seul un polymère silicone permet de répondre aux conditions de stabilité, de flux et d'adhésion requises.

On entend par polymère silicone, un réseau de chaînes polydiméthylsiloxane (P.D.M.S.).

Deux types de polymères peuvent être utilisés, l'un au

pouvoir adhésif instantané fort et notamment le BIO-PSA<sup>®</sup> 7-4301, l'autre au pouvoir adhésif instantané moyen et notamment le BIO-PSA<sup>®</sup> 7-3045, 7-4201 ou 7-4202. (Société Dow Corning Health Care Centre Europe). Le polymère silicone se présente sous la forme d'une solution limpide dans un solvant organique volatil à basse température tel que l'hexane, l'heptane, l'acétate d'éthyle ou le tétrahydrofurane.

Ces polymères sont amino-résistants, ils ne présentent pas de groupements silanol acides.

Le pouvoir adhésif est caractérisé par la force de pelage et la force d'adhésion : ce pouvoir adhésif augmente lorsque l'on passe du grade pouvoir adhésif instantané faible à pouvoir adhésif instantané moyen puis pouvoir adhésif instantané fort. Le paramètre permettant de moduler cette caractéristique physique est le ratio polymère/résine de silicone. Par pouvoir adhésif moyen on entend un rapport 40/60. Par pouvoir adhésif fort, on entend un rapport 45/55.

La quantité de Trimegestone incorporée dans une matrice polymère telle que définie précédemment est de préférence comprise entre 1 % p/p et 10 % p/p. Ce pourcentage correspond à la quantité de principe actif exprimé par rapport au poids sec, après évaporation du solvant, du mélange. La Trimegestone se trouve alors à l'état de suspension au sein de la matrice silicone.

Les plastifiants ont pour but d'augmenter la valeur de l'adhésion instantanée. On utilise les huiles telles que l'huile de silicone ou les Cétiols tels que le Cétisol<sup>®</sup> S (dioctylcyclohexane). Il s'agira tout particulièrement d'huile de silicone haute viscosité. Il s'agit de diméthylsiloxane polymérisé et tout particulièrement d'huile de silicone 7-9120 de la société DOW Corning (12000 cSt). La quantité de plastifiant peut s'échelonner entre 1 et 10 % p/p. De préférence, on choisira de 1 à 3 % p/p de plastifiant.

Cette matrice silicone présente un certain nombre d'avantages :

- Absence de promoteur d'absorption,
- La Trimegestone est bien stabilisée chimiquement dans le

polymère silicone,

- Les niveaux de flux et d'adhésion sont compatibles avec un traitement thérapeutique,
- Le système matriciel a l'avantage par rapport aux systèmes avec réservoir, de ne pas présenter de risque de rupture d'une membrane ce qui peut entraîner une surdose du principe actif.
- La Trimegestone n'est pas affectée lors de la mise en oeuvre du procédé de fabrication alors qu'elle est instable à l'humidité et à la température.

Les patchs renfermant la Trimegestone tels que décrits précédemment permettent ainsi une diffusion du principe actif étalé dans le temps. Ils délivrent une concentration du principe actif en plateau : la concentration est stable au cours du temps, on n'observe pas de pic (Cf. tests de pharmacodynamique).

L'invention a plus particulièrement pour objet trois types de matrice :

- 1 - une matrice monocouche,
- 20 2 - une matrice bicouche,
- 3 - une matrice tricouche qui sont décrites ci-après.

#### 1 - Matrice monocouche

L'invention a plus particulièrement pour objet une matrice polymère adhésive appliquée à un dispositif destiné à l'administration transdermique d'un progestomimétique telle que définie précédemment caractérisée en ce que cette matrice renferme une seule couche (2) constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables et éventuellement en plastifiant.

On choisit alors plus particulièrement le polymère silicone adhésif commercial ayant un pouvoir adhésif instantané fort. Il s'agira alors de BIO-PSA<sup>®</sup> ayant un pouvoir adhésif instantané fort et notamment le BIO-PSA<sup>®</sup> 7-4301.

35 Il n'est pas nécessaire d'utiliser un quelconque promoteur d'absorption.

L'invention a tout particulièrement pour objet la matrice monocouche précédente caractérisée en ce qu'elle est

constituée de 80 à 99 % p/p de polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort chargé en 1 à 10 % p/p de Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables et en 0 à 10 % p/p d'huile de silicone ou de Cetiol® S.

5 L'invention a tout particulièrement pour objet la matrice monocouche précédente caractérisée en ce qu'elle est constituée de 96 % p/p de polymère silicone BIO-PSA® ayant un pouvoir adhésif instantané fort chargé en 3 % p/p de Trimegestone et en 1 % p/p d'huile de silicone.

#### 10 2 - Matrice bicouche

L'invention a également plus particulièrement pour objet une matrice polymère adhésive appliquée à un dispositif destiné à l'administration transdermique d'un progestomimétique telle que définie précédemment caractérisée en ce que 15 cette matrice renferme deux couches successives :

- a) une première couche (2), constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables,
- b) une deuxième couche (3), couche d'adhésion, qui sera en 20 contact avec la peau, également constituée d'un polymère silicone.

En ce qui concerne la couche chargée et la couche d'adhésion, on choisit plus particulièrement le polymère silicone adhésif commercial ayant un pouvoir adhésif instantané fort. Il s'agira alors de BIO-PSA® ayant un pouvoir 25 adhésif instantané fort et notamment le BIO-PSA® 7-4301.

L'ajout d'une couche d'adhésion, qui doit se trouver sur la peau, dans la formule bicouche, a permis d'augmenter l'adhésion, sans toutefois modifier de manière significative 30 le flux. Il n'est ainsi pas nécessaire d'utiliser un quelconque promoteur d'absorption.

L'invention a également tout particulièrement pour objet la matrice bicouche précédente caractérisée en ce que

- a) la première couche, est constituée de 90 à 99 % p/p d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort chargé en 1 à 35 10 % p/p de Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables,
- b) la deuxième couche, est également constituée d'un polymère

silicone ayant un pouvoir adhésif fort.

L'invention a également tout particulièrement pour objet la matrice bicouche précédente caractérisée en ce que

- a) la première couche, est constituée de 97 % p/p d'un polymère silicone BIO-PSA<sup>®</sup> ayant un pouvoir adhésif instantané fort, chargé en 3 % p/p de Trimegestone,
- b) la deuxième couche, est également constituée d'un polymère silicone BIO-PSA<sup>®</sup> ayant un pouvoir adhésif instantané fort.

### 3 - Matrice tricouche

10 L'invention a aussi plus particulièrement pour objet une matrice polymère adhésive appliquée à un dispositif destiné à l'administration transdermique d'un progestomimétique telle que définie précédemment caractérisée en ce que cette matrice renferme trois couches successives :

- 15 a) une première couche (1), dite couche d'ancrage, constituée d'un polymère silicone,
- b) une deuxième couche (2) constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables,
- 20 c) et une troisième couche (3), couche d'adhésion, qui doit se trouver sur la peau, constituée elle aussi d'un polymère silicone.

L'ajout de la couche d'ancrage et de la couche d'adhésion a permis d'augmenter l'adhésion, sans toutefois 25 modifier de manière significative le flux. Il n'est ainsi pas nécessaire d'utiliser un quelconque promoteur d'absorption.

En ce qui concerne la couche d'adhésion, on choisit plus particulièrement le polymère silicone adhésif commercial ayant un pouvoir adhésif instantané fort. Il s'agira alors de 30 BIO-PSA<sup>®</sup> ayant un pouvoir adhésif instantané fort et notamment le BIO-PSA<sup>®</sup> 7-4301.

En ce qui concerne la couche d'ancrage ainsi que la couche chargée on choisit plus particulièrement le polymère silicone à pouvoir adhésif instantané moyen et notamment le BIO-PSA<sup>®</sup> 35 7-3045, 7-4201 ou 7-4202.

L'invention a aussi tout particulièrement pour objet la matrice tricouche précédente caractérisée en ce que

- la première couche, est constituée d'un polymère silicone

ayant un pouvoir adhésif moyen,

- la deuxième couche, est constituée de 90 à 99 % p/p de polymère silicone ayant un pouvoir adhésif moyen chargé en 1 à 10 % p/p de Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables,
- la troisième couche, est constituée d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort.

L'invention a aussi tout particulièrement pour objet la matrice tricouche précédente caractérisée en ce que

- 10 - la première couche est constituée d'un polymère silicone BIO-PSA<sup>®</sup> ayant un pouvoir adhésif instantané moyen,
- la deuxième couche est constituée de 91 % p/p de polymère silicone BIO-PSA<sup>®</sup> ayant un pouvoir adhésif instantané moyen chargé en 9 % p/p de Trimegestone,
- 15 - la troisième couche est constituée d'un polymère silicone BIO-PSA<sup>®</sup> ayant un pouvoir adhésif instantané fort.

L'invention a également pour objet un dispositif destiné à l'administration transdermique d'un progestomimétique caractérisé en ce qu'il est constitué successivement :

- 20 - d'un film de protection (a),
- d'une matrice, chargée en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables, telle que définie précédemment,
- d'un film protecteur pelable (b).

25 Les films de protections utilisés sont des supports sur lesquels sont enduites les différentes couches constituant le patch pour obtenir un système indissociable. Ils peuvent éventuellement être opaque, dans le cas où le principe actif est sensible à la lumière.

30 Parmi les films de protection, on choisit, de préférence le Scotchpak<sup>®</sup> 1109 qui est un film qui a la couleur de la peau, occlusif et souple, ou le Scotchpak<sup>®</sup> 1006 (Société 3M Health Care Limited).

Le Scotchpak<sup>®</sup> 1006 est constitué de 4 couches :

- 35 a) une couche pigmentée couleur chair
- b) une couche d'aluminium
- c) une couche de polyéthylène téréphtalate
- d) une couche de polyéthylène densité moyenne et d'acétate

d'éthylène.

Parmi les autres films de protections connus de l'homme du métier et applicables à la présente invention, on peut également citer le Hostaphan<sup>®</sup> de la gamme RN (RN23, RN25, 5 RN75 ou RE75).

Les films protecteurs pelables utilisés sont des films destinés à préserver la face adhésive à placer sur la peau du système transdermique après fabrication et durant le stockage.

10 Parmi les films protecteurs pelables connus de l'homme du métier, on utilisera de préférence un film polyester dont une des faces est traitée par des fluorocarbones tel que le Scotchpak<sup>®</sup> 1022 (société 3M Health Care Limited) ou un film polyester transparent Silox<sup>®</sup> B5Y/O (société Akrosil<sup>TM</sup>) dont 15 une des faces est traitée antiadhérente par des silicones Bio-release de Dow-Corning.

L'invention a plus particulièrement pour objet les dispositifs tels que décrits précédemment renfermant successivement (figure 1) :

20 - un film de protection (a),  
- une matrice monocouche (2) telle que décrite précédemment,  
- un film protecteur pelable (b).

L'invention a plus particulièrement pour objet les dispositifs tels que décrits précédemment renfermant successivement (figure 2) :

- un film de protection (a),
- une matrice bicouche ((2) et (3)) telle que décrite précédemment,
- un film protecteur pelable (b).

30 L'invention a plus particulièrement pour objet les dispositifs tels que décrits précédemment renfermant successivement (figure 3) :

- un film de protection (a),
- une matrice tricouche ((1), (2) et (3)) telle que décrite précédemment,
- un film protecteur pelable (b).

A titre préférentiel les films de protection sont des films de protection opaque Scotchpak<sup>®</sup> 1006 et les films pro-

tecteurs pelables sont des films protecteurs pelables Scotchpak® '1022.

Ces systèmes transdermiques permettent de délivrer la Trimegestone avec un flux transcutané ex vivo sur peau humaine comprise entre 0,1 et 3  $\mu\text{g.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$ .

Les dispositifs tels que décrits précédemment peuvent être de forme quelconque : ronde, ovale, rectangulaire ou carrée. Leur surface est comprise entre 5 et 50  $\text{cm}^2$ .

La Trimegestone peut être associée avec un estrogène.  
10 L'invention a ainsi également pour objet un dispositif destiné à l'administration transdermique d'un progestomimétique tel que défini précédemment, caractérisé en ce que, en outre, il renferme une matrice chargée en estrogène, ce dispositif étant constitué de deux compartiments (A) et (B).

15 Parmi les estrogènes préférés on peut citer le 17-béta-estradiol, les esters du 17-béta-estradiol tels que l'estradiol valérate, cyprionate, décanoate et acétate, l'éthynyl estradiol, l'oestrone, un estrogène "d'origine équine" tel que le Premarin®, ou une combinaison de ces composés.

20 L'invention a plus spécialement pour objet le dispositif tel que décrit précédemment caractérisé en ce que le composé estrogène est le  $17\beta$ -estradiol.

L'invention a plus spécialement pour objet le dispositif tel que décrit précédemment caractérisé en ce que les deux 25 compartiments (A) et (B)

- sont supportés par le même film protecteur pelable (b),
- et sont séparés l'un de l'autre par un espace vide ou une barrière de 1 à 10 mm,
- le compartiment (A) renfermant la matrice polymère silicium, chargée en trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables, telle que décrite précédemment,
- le compartiment (B) renfermant une matrice polymère adhésive chargée en estrogène,
- 30 - et chacune de ces matrices étant respectivement recouverte d'un film de protection (a) et (a') identique ou différent (figure 4).

Le compartiment (A) a une surface comprise entre 5 et

50 cm<sup>2</sup> et le compartiment (B) a une surface comprise entre 5 cm<sup>2</sup> et 50 cm<sup>2</sup>.

Le film protecteur pelable supporte ainsi deux compartiments indépendants (A) et (B) renfermant respectivement la 5 Trimegestone et un composé estrogène.

Une fois ce film protecteur pelable retiré, on obtient deux patchs indépendants qu'il s'agira d'appliquer sur la peau ou une muqueuse de façon à avoir une administration simultanée et séparée de la Trimegestone et du composé estrogène. On peut également prévoir un ou plusieurs moyens de fixation entre les deux compartiments (A) et (B) afin que les 10 deux patchs demeurent solidaires une fois le film protecteur pelable retiré.

La matrice polymère renfermant le composé estrogène est 15 choisie parmi des polymères du commerce et/ou connus de l'homme du métier. Il s'agit notamment des polymères ou copolymères constitués par un réseau de chaînes polyisobutylène ou polyacrylique, les copolymères d'éthylène et d'acétate de vinyle (EVA) ou encore les polymères silicium. Le cas échéant on peut ajouter à ces polymères, un polymère hydrophile et/ou un promoteur d'absorption et/ou un plastifiant et/ou d'autres additifs connus de l'homme du métier permettant d'améliorer les critères de flux, d'adhésion et de stabilité des systèmes transdermiques.

25 Cette matrice peut être mono ou multicouches. Il peut également s'agir d'un système à réservoir.

L'espace vide permettant de séparer les deux compartiments peut être compris entre 1 et 10 mm. Il est de préférence compris entre 2 et 4 mm.

30 On entend par barrière, un séparateur physique constitué d'un matériau adapté. Sa largeur est définie par rapport à son efficacité à stopper la diffusion et par le procédé de fabrication. Sa largeur peut être comprise entre 1 et 10 mm. Elle sera de préférence comprise entre 1 et 3 mm.

35 Lorsque le composé estrogène est l'estradiol, la matrice chargée est préférentiellement une matrice monocouche constituée d'un mélange d'acrylate de 2-éthylhexyle et d'acétate de vinyle, chargé en estradiol à laquelle on adjoint éventuelle-

ment un polymère hydrophile. Il s'agira alors tout particulièrement du copolymère Gelva<sup>®</sup> 737 renfermant 72 % de 2-éthylhexylacrylate et 28 % de vinylacétate. Le polymère hydrophile sera de préférence la polyvinylpyrrolidone. Il s'agira tout particulièrement du Kollidon<sup>®</sup> 30 ou 90F.

La quantité d'estradiol incorporée dans une matrice polymère telle que définie précédemment est de préférence comprise entre 1 % p/p et 10 % p/p.

L'invention a tout particulièrement pour objet les dispositifs tels que décrits précédemment présentant les caractéristiques suivantes :

**BIPATCH 1 constitué**

- d'un film protecteur pelable (b) supportant les deux compartiments (A) et (B), séparés l'un de l'autre par un espace vide ou une barrière de 1 à 10 mm,
- le compartiment (A) renfermant une matrice monocouche, recouverte d'un film de protection (a), et constituée de polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables, et éventuellement en plastifiant,
- et le compartiment (B) renfermant une matrice monocouche, recouverte d'un film de protection (a'), et constituée d'un copolymère d'acrylate de 2-éthylhexyle et d'acétate de vinylique, chargé en estradiol, et éventuellement en polymère hydrophile.

**BIPATCH 2 constitué**

- d'un film protecteur pelable (b) supportant les deux compartiments (A) et (B), séparés l'un de l'autre par un espace vide ou une barrière de 1 à 10 mm,
- le compartiment (A) renfermant une matrice bicouche recouverte d'un film de protection (a),
  - a) la première couche, étant constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables,
  - b) la deuxième couche, couche d'adhésion à la peau, étant également constituée d'un polymère silicone,
- et le compartiment (B) renfermant une matrice monocouche, recouverte d'un film de protection (a'), et constituée d'un

copolymère d'acrylate de 2-éthylhexyle et d'acétate de vinylique, chargé en estradiol et éventuellement en polymère hydrophile.

L'invention a tout particulièrement pour objet les 5 dispositifs tels que décrits précédemment renfermant :

**BIPATCH 1a constitué**

- d'un film protecteur pelable (b) supportant les deux compartiments (A) et (B), séparés l'un de l'autre par un espace vide ou une barrière de 1 à 10 mm,
- 10 - le compartiment (A) renfermant une matrice monocouche recouverte d'un film de protection opaque (a) et constituée de 80 à 99 % p/p de polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort chargé en 1 à 10 % p/p de Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables et en 0 à 15 10 % p/p d'huile de silicone ou de Cetiol<sup>®</sup> S,
- et le compartiment (B), renfermant une matrice monocouche recouverte d'un film de protection (a') et constituée de 60 à 99 % p/p de Gelva<sup>®</sup> 737 chargé en 1 à 10 % p/p d'estradiol et en 0 à 30 % p/p de Kollidon<sup>®</sup>.

**BIPATCH 2a constitué**

- d'un film protecteur pelable (b) supportant les deux compartiments (A) et (B), séparés l'un de l'autre par un espace vide ou une barrière de 1 à 10 mm,
- le compartiment (A) renfermant une matrice bicouche recouverte d'un film de protection (a),
  - a) la première couche, étant constituée de 90 à 99 % p/p d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort, chargé en 1 à 10 % p/p de Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables,
  - 30 b) la deuxième couche, couche d'adhésion à la peau, étant également constituée d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort,
- et le compartiment (B) renfermant une matrice monocouche, recouverte d'un film de protection (a') et constituée de 60 à 35 99 % p/p de Gelva<sup>®</sup> 737 chargé en 1 à 10 % p/p d'estradiol et en 0 à 30 % p/p de Kollidon<sup>®</sup> 90F.

Ce "bipatch" permet :

- de réunir dans une même entité la Trimegestone et un com-

posé estrogène devant être administrés de manière simultanée, séparée et étalée dans le temps pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause et en particulier dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose,

5 - de régler les problèmes de différence de stabilité des principes actifs au sein des polymères employés pour les couches chargées : la Trimegestone n'est pas stable dans la matrice employée pour l'estradiol,

10 - d'administrer chaque principe actif dans les conditions optimum pour obtenir un flux transcutané pharmaceutiquement acceptable et évite toute interaction d'un composé avec la matrice de l'autre composé,

15 - de répondre aux prescriptions requises en matière de doses et du jour d'administration de l'un et l'autre principe actif (prédosage), tout en évitant l'achat et la manipulation de deux patchs individuels.

Dans le cadre d'une association estro-progestative, ce dernier point est particulièrement important pour le traitement de hormonal substitutif de la ménopause et en particulier la prévention ou le traitement de l'ostéoporose ou pour un traitement contraceptif.

Il présente en outre les avantages suivants : en appliquant sur le même film protecteur pelable deux matrices indépendantes, on peut aisément :

25 - optimiser de manière indépendante les formulations renfermant les principes actifs (choix du polymère support, choix d'un promoteur d'absorption, choix du polymère hydrophile, choix d'un plastifiant, optimisation du grammage), en fonction des critères d'adhésion et de flux désirés,

30 - optimiser de manière indépendante les concentrations des principes actifs en fonction de critères de stabilité, de flux transcutanés désirés ainsi que des doses prescrites,

- obtenir des compartiments ayant des tailles identiques ou différentes, ceci par un procédé de fabrication simple.

35 L'invention a également pour objet un dispositif ("combipatch") constitué successivement des éléments suivants:

un film de protection (a),

un compartiment (B) constitué d'une matrice polymère

adhésive chargée en estrogène tel que l'estradiol, un film polyester (c) ayant les mêmes dimensions que le compartiment (A) et superposé à celui-ci, un compartiment (A) constitué de la matrice polymère 5 silicone chargée en Trimegestone et/ou en plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables, telle que définie ci-dessus, le compartiment (A) étant de dimension inférieure au compartiment (B) telle que la moitié et étant de préférence centré par rapport à ce compartiment (B), 10 un film de protection pelable (b).

Le compartiment (A) est de dimension inférieure au compartiment (B) afin que la matrice chargée en estrogène, située au dessus de la matrice chargée en Trimegestone, puisse également être en contact direct avec la peau. Le 15 compartiment (A) est composé estrogène diffusera ainsi directement par cet endroit. Par exemple, le compartiment (A) peut avoir une surface de 15 cm<sup>2</sup> et le compartiment (B) une surface de 30 cm<sup>2</sup> (voir Figure 5).

A titre préféré, le compartiment (A) est constitué d'une 20 matrice bicouche ou tricouche telle que définie précédemment.

Le "combitatch" ayant une matrice bicouche peut être utilisé par exemple 4 jours et le "combipatch" ayant une matrice tricouche peut être utilisé par exemple 7 jours.

La technique de fabrication des systèmes transdermiques 25 objet de l'invention est l'enduction. Le principe général est le suivant :

On mélange une solution de polymère silicone dans un solvant organique apolaire tel que l'heptane avec le principe actif et tout autre additif, et on obtient une suspension ou 30 une solution d'adhésif (2) que l'on étale (enduction) sur un film protecteur pelable ou un film de protection. Après éventuellement une pré-évaporation sous hotte aspirante à température ambiante, le film est séché à une température comprise entre 40°C et 100°C jusqu'à évaporation complète du solvant. 35 On réitère ce type d'opération dans un ordre approprié en fonction du nombre de couches désirées puis on découpe le système transdermique en pastilles, appelées patchs, les surfaces des ces patchs pouvant aller de 1 à 50 cm<sup>2</sup>. On

entend par solution d'adhésif (1) ou (3) des solutions de polymère silicone dans un solvant organique apolaire tel que l'heptane non chargées en principe actif.

Le patch "monocouche" peut être préparé de la façon suivante :

- 1 - on dépose préalablement sur un film protecteur pelable (b), une solution de couche adhésive (2) dans l'heptane chargée en Trimegestone et éventuellement en plastifiant, puis on sèche,
- 10 2 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "couche adhésive (2)/film protecteur pelable (b)" sur un film de protection (a),
- 3 - on découpe les systèmes transdermiques en pastille ayant une surface comprise entre 5 cm<sup>2</sup> à 50 cm<sup>2</sup>.

15 On obtient ainsi le patch caractérisé en ce qu'il renferme (figure 1) :

- un film de protection (a)
- une couche adhésive (2) chargée en Trimegestone et éventuellement en plastifiant,
- 20 - un film protecteur pelable (b).

Le procédé de fabrication peut également s'opérer ainsi

- 1 - on dépose préalablement sur un film de protection (a), une solution de couche adhésive dans l'heptane chargée en Trimegestone et éventuellement en plastifiant (2), puis on sèche,
- 2 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "couche adhésive (2)/film de protection (a)" sur un film protecteur pelable (b),
- 3 - on découpe les systèmes transdermiques en pastille ayant une surface comprise entre 5 cm<sup>2</sup> à 50 cm<sup>2</sup>.

Le patch "bicouche" peut être préparé de la façon suivante :

- 1 - on dépose préalablement
- a) sur un film protecteur pelable (b), une solution de couche adhésive (3) dans l'heptane, puis on sèche,
- 35 b) sur un film protecteur pelable provisoire (b'), une solution de couche adhésive (2) dans l'heptane chargée en Trimegestone, puis on sèche,

2 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "couche adhésive (2) chargée en Trimegestone/film protecteur pelable provisoire (b')" sur l'ensemble "couche adhésive (3)/film protecteur pelable (b)" ,  
5 3 - on effectue un pelage du film protecteur provisoire (b') ,  
4 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "couche adhésive (2)/couche adhésive (3)/film protecteur pelable (b)" sur un film de protection (a) ,  
5 - on découpe les systèmes transdermiques en pastille ayant 10 une surface comprise entre 5 cm<sup>2</sup> à 50 cm<sup>2</sup>.

On obtient ainsi le patch caractérisé en ce qu'il renferme (figure 2) :

- un film de protection (a) ,
- une couche adhésive chargée en Trimegestone (2) ,  
15 - une couche d'adhésion entre la couche chargée et le film protecteur pelable (3) ,
- un film protecteur pelable (b) .

Le patch "tricouche" peut être préparé de la façon suivante :

20 1 -  
a) on dépose préalablement sur un film protecteur pelable provisoire (b') , une solution de couche adhésive (1) dans l'heptane, puis on sèche,  
b) on dépose préalablement sur un film protecteur pelable 25 provisoire (b") , une solution de couche adhésive (2) dans l'heptane chargée en Trimegestone, puis on sèche,  
c) on dépose préalablement sur un film protecteur pelable (b) , une solution de couche adhésive (3) dans l'heptane, puis on sèche,  
30 2 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "couche adhésive (1)/film protecteur pelable provisoire (b') " sur un film de protection (a) ,  
3 - on effectue un pelage du film protecteur provisoire (b')  
4 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble 35 "couche adhésive (2) chargée en Trimegestone/film protecteur pelable provisoire (b") " sur l'ensemble "couche adhésive (1)/film de protection (a)" ,  
5 - on effectue le pelage du film protecteur provisoire (b") ,

6 - on effectue enfin une dernière opération de colaminage du système "couche adhésive (3)/film protecteur pelable (b)" sur l'ensemble "couche chargée (2)/couche adhésive (1)/film de protection (a)".

5 7 - on découpe les systèmes transdermiques en pastille ayant une surface comprise entre 5 cm<sup>2</sup> à 50 cm<sup>2</sup>.

On obtient ainsi le patch caractérisé en ce qu'il renferme (figure 3) :

- un film protecteur pelable (b),

10 - une couche d'adhésion entre le film de protection et la couche chargée (3),

- une couche adhésive chargée en Trimegestone (2),

- une couche d'adhésion entre la couche chargée et le film de protection (couche d'ancre) (1),

15 - un film de protection (a).

Le dispositif "bipatch" permettant l'administration transdermique de la Trimegestone associée à un estrogène tel que décrit précédemment peut être préparé de la manière suivante :

20 **Etape I** : pour la fabrication du patch correspondant au compartiment (A)

1 - on enduit la couche polymère adhésive silicone chargée en Trimegestone et éventuellement en un ou plusieurs additifs, sur le film de protection (a),

25 2 - on évapore le solvant jusqu'à obtention de l'ensemble "matrice chargée en Trimegestone/film protecteur (a)" correspondant au compartiment (A),

3 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "matrice chargée en Trimegestone/film protecteur (a)" sur un 30 film protecteur pelable (b'),

4 - on découpe un patch de 5 à 50 cm<sup>2</sup>.

**Etape II** : pour la fabrication du patch correspondant au compartiment (B)

1 - on enduit la couche polymère adhésive chargée en composé 35 estrogène et éventuellement en un ou plusieurs additifs tels qu'un polymère hydrophile, un promoteur d'absorption ou un plastifiant, sur le film de protection (a'),

2 - on évapore le solvant jusqu'à obtention de l'ensemble

"matrice chargée en estrogène/film protecteur (a') " correspondant au compartiment (B),

3 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "matrice chargée en estrogène/film protecteur (a') " sur film protecteur pelable (b'),

4 - on découpe un patch de 5 à 50 cm<sup>2</sup>.

**Etape III : pour la formation du "bipatch"**

1 - on effectue un pelage du film protecteur pelable (b') du patch obtenu à l'étape I,

10 2 - puis on transfert l'ensemble "matrice chargée en Trimegestone/film protecteur (a)" sur un film protecteur pelable (b),

3 - on effectue un pelage du film protecteur pelable (b") du patch obtenu à l'étape II,

15 4 - puis on transfert l'ensemble matrice chargée en "estrogène/film protecteur (a') " sur le film protecteur pelable (b) précédent, en respectant une distance de 1 à 10 mm ou après avoir introduit une barrière entre les deux compartiments (A) et (B).

20 On obtient ainsi le "bipatch" caractérisé en ce qu'il renferme (figure 4) :

- un film protecteur pelable (b),

- un compartiment (A) constitué d'une matrice chargée en trimégestone telle que définie précédemment et recouverte d'un film protecteur (a)

- un compartiment (B) constitué d'une matrice chargée en un composé estrogène et recouverte d'un film protecteur (a'), les deux compartiments étant séparés l'un de l'autre par un espace vide ou une barrière de 1 à 10 mm.

30 L'ensemble de ces procédés peut s'appliquer également aux esters de la Trimegestone tels que définis précédemment.

Ces différents procédés sont dans tous les cas moins coûteux que les procédés de fabrication des systèmes à réservoir. Ce sont des procédés simples à mettre en oeuvre et qui nécessitent des temps de séchage assez courts. De préférence, les séchages s'effectuent à 60°C pendant 15 mn.

Le séchage est réalisé en continu en procédé industriel. Les conditions de fabrication sont les suivantes :

segment I : 35°C; segment II : 50°C, segment III : 60°C et segment IV : 80°C.

Le procédé de fabrication du patch monocouche est particulièrement simple car d'une part il n'y a qu'une seule 5 couche, ensuite il n'y pas de perte en film de transfert nécessaires lors des opérations de colaminage et enfin une simplification des réglages par rapport à un colaminage. Il est peu coûteux pour les raisons citées plus haut, mais encore car il permet une grande rapidité de fabrication et il 10 nécessite moins de matière première (Trimegestone et excipients). Le procédé de fabrication du patch bicouche présente l'avantage par rapport au monocouche de ne pas nécessiter l'apport d'un agent plastifiant.

La Trimegestone possède une très bonne affinité vis-à-vis du récepteur de la progestérone (6 à 7 fois celle de la progestérone). Il présente par ailleurs une très faible affinité vis-à-vis du récepteur androgène et aucune affinité vis-à-vis du récepteur éstrogène (<0,02). Les études *in vivo* ont confirmé les études *in vitro*. La Trimegestone est un 20 puissant progestomimétique dénué d'activité minéralocorticoïde, androgène, glucocorticoïde, antiglucocorticoïde et éstrogène. Par contre elle présente une activité antiméralocorticoïde et antiandrogène. La Trimegestone sous forme patch présente ainsi un grand intérêt en thérapeutique.

25 Le patch renfermant la Trimegestone selon l'invention peut être utilisé dans le traitement des troubles gynécologiques dus à une insuffisance lutéale :

- troubles menstruels et/ou du cycle,
- dysménorrhées,
- 30 - syndrome prémenstruel,
- mastodynies, mastopathie,
- hémorragies fonctionnelles
- ménorragies des fibromes,
- hyperplasie endométriale,
- 35 - troubles de la prémenopause,
- endométriose,
- troubles de la ménopause,
- contraception,

- dystrophies ovaries par mise au repos des ovaires,
- le traitement des tumeurs et de l'utérus.

En association avec un estrogène tel que l'estradiol, le progestatif Trimegestone manifeste une forte activité anti-5 estrogène au niveau de l'utérus tout en ne manifestant aucune activité antiestrogène au niveau osseux. L'association estrogène/Trimegestone selon l'invention trouve donc une application dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause et en particulier dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose.

Parmi les estrogènes préférés on peut citer le 17-béta-estradiol, les esters du 17-béta-estradiol tels que l'estradiol valérate, cyprionate, décanoate et acétate, l'éthynodiol, l'oestrone, l'estrogène "d'origine équine" tel que 15 le Premarin®, ou une combinaison de ces composés.

L'ostéoporose, quand à elle, est une pathologie qui se caractérise par une réduction quantitative et qualitative du tissu osseux, suffisante pour entraîner des fractures vertébrales ou périphériques, ce de façon spontanée ou à l'occasion de traumatismes minimes. Bien que cette affection soit 20 d'origine multifactorielle, c'est la ménopause qui, chez la femme, constitue le facteur prépondérant de la perte osseuse ou ostéopénie.

Cette ostéopénie se manifeste par une raréfaction et une 25 modification de l'architecture de l'os spongieux qui a pour conséquence d'accentuer la fragilité squelettique et le risque fracturaire. La perte osseuse s'accentue fortement après la ménopause en raison de la suppression de la fonction ovarienne et atteint 3 à 5 % par an pour se ralentir après 30 65 ans.

Dans un but thérapeutique, la carence hormonale post-ménopausique peut être compensée par une hormonothérapie substitutive où l'estrogène joue un rôle majeur en préservant le capital osseux. Mais l'estrogénothérapie au long cours 35 s'accompagne parfois d'effets indésirables sur l'appareil génital (hyperplasie endométriale, tumeurs mammaires ...), ce qui constitue un inconvénient majeur et limite son application. Il convient dès lors d'associer à l'estrogène, un

progestatif qui soit capable de s'opposer aux effets secondaires de l'estrogène sur les cibles génitales tout en maintenant son action bénéfique sur le tissu osseux. Des associations de ce type sont déjà connues et sont décrites par 5 exemple dans les brevets ou les demandes de brevet suivants EP-0136011, US5208225, US5108995, EP-474374, DE4019670. Elles présentent toutefois un important inconvénient dû à la multiplicité des activités des progestatifs utilisés dans les associations et notamment à leurs effets androgènes.

10 L'association ne présente pas cet inconvénient. En effet la trimegestone qui appartient à la classe des progestatifs norpregnane, est pratiquement dénuée de toute activité androgène, ce qui entraîne une bonne tolérance métabolique.

15 L'association estrogène/Trimegestone selon l'invention trouve également son application à titre de contraceptif.

L'estrogène sera alors tout particulièrement l'éthynodiol.

20 L'invention a donc pour objet le dispositif tel que décrit précédemment pour son utilisation, dans un procédé de délivrance, soit de la Trimegestone et/ou un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptable soit de la Trimegestone associée à un estrogène, à un patient par application de la ou des matrices du dispositif à la peau ou à une muqueuse dudit patient.

25 Les exemples de traitement ci-dessous illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

1) Trimegestone seule :

Traitement a

30 Un premier patch peut être appliqué du 16ème au 18ème jour du cycle, un second patch du 19ème au 21ème jour du cycle et un troisième patch du 22ème au 25ème jour du cycle, soit 10 jours par cycle.

Traitement b

35 Un premier patch peut être appliqué du 5ème au 8ème jour du cycle, un second patch du 9ème au 12ème jour du cycle, un troisième patch du 13ème au 16ème jour du cycle, un quatrième patch du 17ème au 21ème jour du cycle, un cinquième patch du

22ème au 25ème jour du cycle, soit 21 jours par cycle.

Un traitement en continu de la Trimegestone peut aussi être utilisé.

## 2) Trimegestone associée avec l'estradiol

5 Dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause et en particulier dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose. L'estradiol peut se trouver sous la forme comprimé ou sous la forme patch.

10 Administration de la Trimegestone en séquentiel et de l'estradiol en continu :

### Traitements a

15 Administration de l'estradiol en continu (cycles de 28 jours sans interruption entre les cycles) à une dose de 25 à 200 µg par jour et de la Trimegestone les 14 derniers jours de chaque cycle de 28 jours, à une dose de 0,05 à 2,5 mg par jour.

### Traitements b

20 Administration de l'estradiol 28 jours par mois à une dose de 25 à 200 µg par jour et de la Trimegestone les 14 derniers jours de l'administration de l'estradiol à une dose de 0,05 à 2,5 mg par jour. Le traitement est arrêté 2 à 3 jours par mois à la fin de chaque cycle de 28 jours.

### Traitements c

25 Administration de l'estradiol 28 jours par mois à une dose de 25 à 200 µg par jour et de la Trimegestone les 14 premiers jours de l'administration de l'estradiol à une dose de 0,05 à 2,5 mg par jour. Le traitement est administré soit sans interruption entre chaque cycle de 28 jours, soit avec interruption de 2 à 3 jours par mois à la fin de chaque 30 cycle.

### Traitements d

35 Administration de l'estradiol 25 jours par mois à une dose de 25 à 200 µg par jour et de la Trimegestone à une dose de 0,05 à 2,5 mg par jour pendant les 11 à 14 derniers jours de l'administration de l'estradiol. Le traitement est arrêté 5 à 6 jours à la fin de chaque cycle de 25 jours.

Administration en continu de la Trimegestone et de l'estradiol

Administration continue de l'estradiol à une dose de 25 à 200 µg par jour et du patch trimégestone à une dose de 0,05 à 2,5 mg par jour. Il n'y a pas d'interruption de traitement.

3) Trimégestone associée à l'éthynodioléstradiol

5 Dans le cadre d'un usage à titre de contraceptif.

On administre l'association en continu du patch Trimégestone et de l'éthynodioléstradiol de 21 à 28 jours par cycles. Ce traitement nécessite ainsi l'application successive de 3 à 8 patchs de Trimégestone et la prise de l'éthynodiol de 21 à 28 jours/cycle notamment sous forme de patch ou de comprimés.

Des exemples de patchs selon l'invention figurent ci-après dans la partie expérimentale. Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

15 EXEMPLE 1 :

**Patch monocouche renfermant la Trimégestone**

- Un film de protection opaque Scotchpak 1006 de  $70 \pm 2 \mu\text{m}$  d'épaisseur (a),
- Une couche de 94 % p/p de polymère silicone BIO-PSA chargé en 3 % p/p de Trimégestone et en 1 % p/p d'huile de silicone, de 50 à 60 µm d'épaisseur (2),
- Un film protecteur pelable Scotchpak 1022 de  $70 \pm 1 \mu\text{m}$  d'épaisseur (b).

Ce patch a une surface de 20 cm<sup>2</sup> et délivre ex vivo de 25  $0,80 \pm 0,54 \mu\text{g.h}^{-1}.\text{cm}^{-2}$  de Trimégestone (voir figure 1).

On a préparé les matrices suivantes :

EXEMPLE 1a : (matrice monocouche)

Surface du patch 20 cm<sup>2</sup>, Grammage 60 g/m<sup>2</sup>

30

Composants	% p/p	mg/patch
Trimégestone	3	3,6
BIO-PSA <sup>®</sup> 7-4301	96	115,2
Huile de silicone 7-9120	1	1,2
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>120</b>

35

EXAMPLE 1b : (matrice monocouche)Surface du patch 20 cm<sup>2</sup>, Grammage 60 g/m<sup>2</sup>

Composants	% p/p	mg/patch
Trimegestone	3	3,6
BIO-PSA <sup>®</sup> 7-4301	94	112,8
Huile de silicone 7-9120	3	3,6
Total	100	120

10 EXAMPLE 1c : (matrice monocouche)Surface du patch 20 cm<sup>2</sup>, Grammage 60 g/m<sup>2</sup>

Composants	% p/p	mg/patch
Trimegestone	3	3,6
BIO-PSA <sup>®</sup> 7-4301	92	110,4
Huile de silicone 7-9120	5	6,0
Total	100	120

EXAMPLE 1d :20 Surface du patch 20 cm<sup>2</sup>, Grammage 40 g/m<sup>2</sup>

Composants	% p/p	mg/patch
Trimegestone	3	2,4
BIO-PSA <sup>®</sup> 7-4301	94	75,2
Huile de silicone 7-9120	3	2,4
Total	100	80

EXAMPLE 1e :Surface du patch 20 cm<sup>2</sup>, Grammage 80 g/m<sup>2</sup>

30

Composants	% p/p	mg/patch
Trimegestone	3	4,8
BIO-PSA <sup>®</sup> 7-4301	94	150,4
Huile de silicone 7-9120	3	4,8
Total	100	160

EXEMPLE 1f : (matrice monocouche)Surface du patch 20 cm<sup>2</sup>, Grammage 40 g/m<sup>2</sup>

Composants	% p/p	mg/patch
5 Trimegestone	3	2,4
BIO-PSA <sup>®</sup> 7-4301	94	75,2
Cétiol <sup>®</sup> S	3	2,4
Total	100	80

10 EXEMPLE 1g : (matrice monocouche)Surface du patch 20 cm<sup>2</sup>, Grammage 60 g/m<sup>2</sup>

Composants	% p/p	mg/patch
Trimegestone	3	3,6
15 BIO-PSA <sup>®</sup> 7-4301	94	112,8
Cétiol <sup>®</sup> S	3	3,6
Total	100	120

EXEMPLE 1h : (matrice monocouche)20 Surface du patch 20 cm<sup>2</sup>, Grammage 40 g/m<sup>2</sup>

Composants	% p/p	mg/patch
Trimegestone	3	4,8
BIO-PSA <sup>®</sup> 7-4301	94	150,4
25 Cétiol <sup>®</sup> S	3	4,8
Total	100	160

EXEMPLE 2 :

## Patch bicouche renfermant la Trimegestone

30 - Un film de protection opaque Scotchpak 1006 de 70 ± 2 µm d'épaisseur (a)

- Une couche de 97 % p/p de polymère silicone BIO-PSA<sup>®</sup> ayant un pouvoir adhésif instantané fort chargé en 3 % p/p de Trimegestone, de 50 à 60 µm d'épaisseur (2),
- Une couche d'adhésion BIO-PSA<sup>®</sup> ayant un pouvoir adhésif instantané fort de 65 µm d'épaisseur (3),
- Un film protecteur pelable Scotchpak 1022 de 70 ± 1 µm

d'épaisseur (b) .

Ce patch a une surface de 20 cm<sup>2</sup> et délivre ex vivo 1,29 ± 0,45 µg.h<sup>-1</sup>.cm<sup>-2</sup> de Trimegestone (voir figure 2).

On a préparé la matrice suivante :

5 EXEMPLE 2a : (Matrice bicouche)

Surface du patch 20 cm<sup>2</sup>, Grammage 60 + 30 g/m<sup>2</sup>

Couche	Composants	% p/p	mg/patch
Matrice chargée	Trimegestone BIO-PSA <sup>®</sup> 7-4301	3 97	3,6 116,4
10 Couche d'adhésion à la peau	BIO-PSA <sup>®</sup> 7-4301	100	60
	Total	-	180

EXEMPLE 3 :

15 On a préparé le patch "tricouche" suivant :

Ce patch est constitué successivement des couches suivantes :

- Un film de protection opaque Scotchpak 1006 de 70 ± 2 µm d'épaisseur (a) ,

20 20 instantané moyen d'environ 33 µm d'épaisseur (1) ,

- Une couche d'ancre BIO-PSA<sup>®</sup> ayant un pouvoir adhésif instantané moyen (91 % p/p) chargé en Trimegestone (9 % p/p) de 50 à 60 µm d'épaisseur (2) ,

25 25 instantané fort d'environ 65 µm d'épaisseur (3) ,

- Un film protecteur pelable Scotchpak 1022 de 70 ± 1 µm d'épaisseur (b) .

Ce patch a une surface de 20 cm<sup>2</sup> et délivre ex vivo 0,59 ± 0,33 µg.h<sup>-1</sup>.cm<sup>-2</sup> de Trimegestone (voir figure 3) .

30 On a préparé la matrice suivante :

EXEMPLE 3a : (Matrice tricouche)

Surface du patch 20 cm<sup>2</sup>, Grammage 30,5 + 61,5 + 65 g/m<sup>2</sup>

Couche	Composants	% p/p	mg/patch
Couche d'ancrage	BIO-PSA <sup>®</sup> 7-4201	100	61
Matrice chargée	Trimegestone	9	11,07
	BIO-PSA <sup>®</sup> 7-4201	91	111,93
Couche d'adhésion à la peau	BIO-PSA <sup>®</sup> 7-4301	100	130
	Total	-	314

Exemple 4 :

Patch renfermant la Trimegestone associée à l'estradiol

10

**BIPATCH 1b (cf figure 4)**

Ce bipatch comporte les caractéristiques suivantes :

- un film protecteur pelable (b) Scotchpak<sup>®</sup> 1022 d'environ 70 µm d'épaisseur, caractérisé en ce qu'il supporte les deux compartiments (A) et (B), séparés l'un de l'autre par un espace vide de 2 à 4 mm
- le compartiment (A) renfermant une matrice monocouche d'environ 60 µm d'épaisseur, recouverte d'un film de protection opaque (a) Scotchpak<sup>®</sup> 1006 d'environ 70 µm d'épaisseur et constituée de 96 % p/p de BIO PSA<sup>®</sup> ayant un pouvoir adhésif instantané fort chargée en 3 % p/p de Trimegestone et en 1 % p/p d'huile de silicone (7-9120, 12000 cSt). Le grammage est égal à 60 g/m<sup>2</sup>,
- et le compartiment (B), renfermant une matrice monocouche, d'environ 76 µm d'épaisseur recouverte d'un film de protection (a') Scotchpack<sup>®</sup> 1109 d'environ 34 µm d'épaisseur ou Hostaphan<sup>®</sup> RN23 et constituée de 73 % p/p de Gelva<sup>®</sup> 737 chargé en 2 % p/p d'estradiol et en 25 % p/p de Kollidon<sup>®</sup> 90F. Le grammage est égal à 80 g/m<sup>2</sup>.

**30 BIPATCH 2b**

Ce bipatch comporte les caractéristiques suivantes :

- un film protecteur pelable (b) Scotchpak<sup>®</sup> 1022 caractérisé en ce qu'il supporte les deux compartiments (A) et (B), séparés l'un de l'autre par un espace vide de 2 à 4 mm
- le compartiment (A) renfermant une matrice bicouche recouverte d'un film de protection (a) Scotchpak<sup>®</sup> 1006,

- a) la première couche, chargée en 3 % p/p de Trimegestone, étant constituée de 97 % p/p d'un polymère silicone BIO PSA<sup>®</sup> ayant un pouvoir adhésif instantané fort,
- b) la deuxième couche, couche d'adhésion à la peau, étant constituée d'un polymère silicone BIO PSA<sup>®</sup> ayant un pouvoir adhésif instantané fort.

Le grammage total est alors égal à 90 g/m<sup>2</sup>,

- et le compartiment (B) renfermant une matrice monocouche, recouverte d'un film de protection (a') Scotchpak<sup>®</sup> 1109 ou 10 Hostaphan<sup>®</sup> RN23 constituée de 73 % p/p d'une couche Gelva<sup>®</sup> 737 chargé en 2 % p/p d'estradiol et en 25 % p/p de Kollidon<sup>®</sup> 90F. Le grammage est égal à 80 g/m<sup>2</sup>.

#### Tests sur la structure du patch

Les patchs suivants ont été fabriqués :

15 (I) Un patch bicouche selon l'invention renfermant 3 % p/p de trimegestone, grammage de la couche chargée = 59,82 ± 1,77 g/m<sup>2</sup>, grammage de la couche d'adhésion = 29,76 ± 3,67 g/m<sup>2</sup>.

(II) Un patch bicouche selon l'invention renfermant 9 % p/p de trimegestone, grammage de la couche chargée = 59,16 ± 2,77 g/m<sup>2</sup>, grammage de la couche d'adhésion = 29,72 ± 3,31 g/m<sup>2</sup>.

(III) Un patch tricouche selon l'invention renfermant 9 % p/p de trimegestone.

25 (IVa) Un patch monocouche selon l'invention renfermant 3 % p/p de trimegestone, grammage = 61,1 ± 2,5g/m<sup>2</sup> (avec un plastifiant : 1 % p/p d'huile de silicone).

(IVb) Un patch monocouche selon l'invention, renfermant 3 % p/p de trimegestone, grammage = 59,1 ± 0,9 g/m<sup>2</sup> (avec un 30 plastifiant : 1 % p/p de Cétiol<sup>®</sup> S).

(IVc) Un patch monocouche selon l'invention renfermant 3 % p/p de trimegestone, grammage = 42,9 ± 3,0 g/m<sup>2</sup> (sans plastifiant).

(IVd) Un patch monocouche selon l'invention renfermant 3 % p/p de trimegestone, grammage = 63,0 ± 3,83 g/m<sup>2</sup> (sans plastifiant).

#### Test d'adhésion :

Principe :

Le travail d'adhésion instantanée est apprécié par mise en contact d'un patch (surface = 5 cm<sup>2</sup>) avec une surface en acier (1 cm<sup>2</sup>) dans des conditions de pression connue (force de compression : 5 N, durée 60 s) et par mesure de l'énergie nécessaire à la séparation des deux surfaces. Cette mesure permet de comparer différentes formules ou de suivre l'évolution de l'adhésion en fonction du temps.

	Type de patch	Travail d'adhésion (N.m) x 10 <sup>-3</sup>
10	(I) bicouche 3 %	56,4 ± 5,0
	(II) bicouche 9 %	52,1 ± 4,2
	(III) tricouche 9 %	49,4 ± 7,5
	(IVa) monocouche 3 % + 1 % huile de silicone	33,5 ± 1,6
15	(IVb) monocouche 3 % + 1 % cétiol <sup>®</sup> S	31,1 ± 2,0
	(IVc) monocouche 3 % (G≈40 g/m <sup>2</sup> )	10,2 ± 1,7
	(IVd) monocouche 3 % (G≈60 g/m <sup>2</sup> )	35,6 ± 2,6

20 En ce qui concerne le patch bicouche ou tricouche, la charge en principe actif contenu dans la matrice chargée ne modifie pas l'adhésion instantanée.

La présence d'une ou de deux couches d'adhésif sur la matrice chargée améliore nettement l'adhésion instantanée.

#### 25 Flux transcutané *ex vivo* :

##### Principe :

Un fragment de peau est installé sur une cellule pour passage transcutané, type cellule de Franz. Le système transdermique est collé sur la peau, côté stratum corneum. Le principe actif est libéré par le système transdermique, franchit la barrière cutanée et est récupéré dans le milieu récepteur. La quantité de principe actif est alors dosée à intervalle de temps régulier.

##### Méthode :

35 Les fragments de peaux proviennent de chirurgie esthétique (sein ou abdomen).

La peau est conservée à 4°C dans un liquide de survie jusqu'à découpe. Après élimination de la graisse sous-cutanée, la peau est dermatomée à 300 µm d'épaisseur, puis conservée à -30°C jusqu'à utilisation.

5 La peau est installée sur le compartiment récepteur de la cellule. Il est nécessaire de laisser la peau et le milieu récepteur s'équilibrer pendant 15 heures environ. Le patch est alors placé sur la peau. Le passage transcutané du principe actif est suivi par le dosage de la Trimegestone dans le 10 milieu récepteur.

Type de patch	Flux ( $10^{-6} \cdot \text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ )
(I) bicouche 3 %	1,29 ± 0,45
(II) bicouche 9 %	1,07 ± 0,75
15 (III) tricouche 9 %	0,59 ± 0,33
(IVa) monocouche 3 % + 1 % huile de silicone	0,80 ± 0,54
(IVb) monocouche 3 % + 1 % cétiol® S	0,68 ± 0,22
(IVc) monocouche 3 % ( $G \approx 40 \text{ g/m}^2$ )	0,34 ± 0,24
20 (IVd) monocouche 3 % ( $G \approx 60 \text{ g/m}^2$ )	1,42 ± 0,87

- La présence d'une couche ou de deux couches supplémentaires ne modifie pas significativement le flux transcutané.

25 TEST SUR L'AFFINITE DE LA TRIMEGESTONE VIS-A-VIS DES RECEPTEURS HORMONaux

L'affinité de la Trimegestone a été comparée avec d'autres progestomimétiques courants : medroxypropgestérone (MPA), norethistérone (NE), Promegestone (PROM), gestodène 30 (GEST) et levonorgestrel (LNOR). Cette affinité a été étudiée sur les récepteurs hormonaux humains recombinant de la progestérone (hPR), androgène (hAN), glucocorticoïde (hGR) et estrogène (hER). Ces récepteurs sont obtenus par surexpression dans un système cellules d'insectes-bacullovirus SF9 35 selon les méthodes décrites notamment dans la demande de brevet Européenne 0 629 635. Les affinité relatives de liaison (ARL) sont les suivantes :

Recept.	ARL					
	Trim.	MPA	NE	PROM	GEST	LNOR
hPR	588	298	134	469	868	323
hGR	13	58	1,4	8	38	7,5
hAN	2,5	36	55	3	71	58
5 hER	< 0,02	< 0,02	< 0,15	< 0,02	< 0,02	< 0,02

#### Etude pharmacocinétique de la Trimegestone

Après application de 4 patchs tricouche de 20 cm<sup>2</sup> (9 % de Trimegestone) respectivement 4, 3, 4 et 3 jours, la 10 concentration de Trimegestone plasmatique reste stable jusqu'à l'enlèvement du dernier patch avec une valeur moyenne de 1,37 mg/ml. Le flux de Trimegestone a donc une valeur moyenne de 0,4 mg/jour/patch. Aucun changement n'a été observé au niveau des concentrations plasmatique d'estradiol et 15 d'estrone. Les concentrations plasmatiques de FSH et de LH diminuent quand à elles respectivement de 31 et 38 % après 14 jours d'application (effet antigonadotrope de la Trimegestone).

En conclusion, les patchs de Trimegestone selon l'invention appliqués pendant 14 jours (1 tout les trois jours) 20 délivrent un flux constant de Trimegestone avec des concentrations plasmatiques de Trimegestone stables et une bonne tolérance locale.

Figure n° 1 : Structure d'u patch monocouche (20 cm<sup>2</sup>)

- (a) Film de protection
- (2) Matrice adhésive chargée
- (b) Film protecteur pelable

5

Figure n° 2 : Structure d'un patch bicouche (20 cm<sup>2</sup>)

- (a) Film de protection
- (2) Matrice adhésive chargée
- (3) Couche d'adhésion
- 10 (b) Film protecteur pelable

Figure n° 3 : Structure d'un patch tricouche (20 cm<sup>2</sup>)

- (a) Film de protection
- (1) Couche d'ancrage
- 15 (2) Matrice adhésive chargée
- (3) Couche d'adhésion
- (b) Film protecteur pelable

Figure n°4 :

- 20 (B) Compartiment renfermant l'estradiol (15 cm<sup>2</sup>)
- (A) Compartiment renfermant la Trimegestone (20 cm<sup>2</sup>)
- (a') Film de protection
- (a) Film de protection
- (b) Film protecteur pelable

25

Figure n° 5 :

- (B) Compartiment renfermant l'estradiol
- (A) Compartiment renfermant la Trimegestone
- (a) Film protecteur
- 30 (b) Film protecteur pelable
- (c) Film polyester.

## REVENDICATIONS

- 1) Matrice polymère adhésive appliquée à un dispositif destiné à l'administration transdermique d'un progestomimétique caractérisée en ce que cette matrice est constituée d'une ou des couches successives suivantes :
  - éventuellement une couche (1), dite d'ancrage, constituée d'un polymère silicone,
  - une couche (2), constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables, et éventuellement en plastifiant,
  - éventuellement une couche (3), dite d'adhésion, constituée d'un polymère silicone.
- 2) Matrice polymère adhésive telle que définie à la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle renferme une quantité de Trimegestone comprise entre 1 % p/p et 10 % p/p.
- 3) Matrice polymère adhésive selon la revendication 1, caractérisée en ce que cette matrice renferme une seule couche (2) constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables et éventuellement en plastifiant.
- 4) Matrice polymère adhésive selon la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle est constituée de 80 à 99 % p/p de polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort chargé en 1 à 10 % p/p de Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables et en 0 à 10 % p/p d'huile de silicone ou de dioctylcyclohexane.
- 5) Matrice polymère adhésive selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle est constituée de 96 % p/p de polymère silicone ayant un pouvoir adhésif instantané fort chargé en 3 % p/p de Trimegestone et en 1 % p/p d'huile de silicone.
- 6) Matrice polymère adhésive selon la revendication 1, caractérisée en ce que cette matrice renferme deux couches successives :
  - a) une première couche (2), constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables,
  - b) une deuxième couche (3), couche d'adhésion qui sera en

contact avec la peau, également constituée d'un polymère silicone.

7) Matrice polymère adhésive selon la revendication 6, caractérisée en ce que

5 a) la première couche, est constituée de 90 à 99 % p/p d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort chargé en 1 à 10 % p/p de Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables,

b) la deuxième couche, est également constituée d'un polymère 10 silicone ayant un pouvoir adhésif fort.

8) Matrice polymère adhésive selon la revendication 7, caractérisée en ce que

a) la première couche, est constituée de 97 % p/p d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif instantané fort,

15 chargé en 3 % p/p de Trimegestone,

b) la deuxième couche, est également constituée d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif instantané fort.

9) Matrice polymère adhésive selon la revendication 1, caractérisée en ce que cette matrice renferme trois couches successives :

a) une première couche (1), dite couche d'ancrage, constituée d'un polymère silicone,

b) une deuxième couche (2) constituée d'un polymère silicone chargé en Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés 25 pharmaceutiquement acceptables,

c) et une troisième couche (3), couche d'adhésion, qui doit se trouver sur la peau, constituée elle aussi d'un polymère silicone.

10) Matrice polymère adhésive selon la revendication 9, 30 caractérisée en ce que

- la première couche, est constituée d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif moyen,
- la deuxième couche, est constituée de 90 à 99 % p/p de polymère silicone ayant un pouvoir adhésif moyen chargé en 1 35 à 10 % p/p de Trimegestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables,
- la troisième couche, est constituée d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif fort.

11) Matrice polymère adhésive selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que

- la première couche est constituée d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif instantané moyen,
- 5 - la deuxième couche est constituée de 91 % p/p de polymère silicone ayant un pouvoir adhésif instantané moyen chargé en 9 % p/p de Trimegestone,
- la troisième couche est constituée d'un polymère silicone ayant un pouvoir adhésif instantané fort.

10 12) Dispositif destinée à l'administration transdermique d'un progestomimétique, caractérisée en ce qu'il est constitué successivement :

- d'un film de protection (a),
- d'une matrice telle que définie à la revendication 1 ou 2,
- 15 - d'un film protecteur pelable (b).

13) Dispositif tel que défini à la revendication 12, caractérisé en ce que la matrice est telle que définie à l'une des revendications 3 à 5.

14) Dispositif tel que défini à la revendication 12, caractérisé en ce que la matrice est telle que définie à l'une des revendications 6 à 8.

15) Dispositif tel que défini à la revendication 12, caractérisé en ce que la matrice est telle que définie à l'une des revendications 9 à 11.

20 16) Dispositif tel que défini à la revendication 12, caractérisé en ce que, en outre, il renferme une matrice chargée en estrogène, ce dispositif étant constitué de deux compartiments (A) et (B).

17) Dispositif tel que défini à la revendication 16, caractérisé en ce que le composé estrogène est choisi parmi le 17-béta-estradiol, les esters du 17-béta-estradiol tels que l'estradiol valérate, cypionate, décanoate et acétate, l'éthynodiol, l'oestrone et un estrogène "d'origine équine" tel que le Premarin<sup>®</sup>, ou une combinaison de ces 35 composés.

18) Dispositif tel que défini à la revendication 16, caractérisé en ce que le composé estrogène est le 17-béta-estradiol.

19) Dispositif tél que défini à la revendication 16, caractérisé en ce que les deux compartiments (A) et (B)

- sont supportés par le même film protecteur pelable (b),
- et sont séparés l'un de l'autre par un espace vide ou une

5 barrière de 1 à 10 mm,

- le compartiment (A) renfermant la matrice polymère silicium, chargée en trimégestone et/ou en un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables, telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 11,

10 - le compartiment (B) renfermant une matrice polymère adhésive chargée en estrogène,

- et chacune de ces matrices étant recouverte respectivement d'un film de protection (a) et (a') identique ou différent.

20) Dispositif selon la revendication 19, caractérisé en ce

15 que :

- le compartiment (A) renferme une matrice monocouche telle que définie à la revendication 3,
- et le compartiment (B) renferme une matrice monocouche constituée d'un copolymère d'acrylate de 2-éthylhexyle et

20 d'acétate de vinyle, chargé en estradiol, et éventuellement en polymère hydrophile.

21) Dispositif selon la revendication 19 ou 20, caractérisé en ce que :

- le compartiment (A) renferme une matrice monocouche, telle que définie à la revendication 4 ou 5,
- et le compartiment (B) renferme une matrice monocouche constituée de 60 à 99 % p/p de copolymère d'acrylate de 2-éthylhexyle (72 %) et d'acétate de vinyle (28 %) chargé en 1 à 10 % p/p d'estradiol et en 0 à 30 % p/p de polyvinyl-

30 pyrrolidone.

22) Dispositif selon la revendication 19, caractérisé en ce que :

- le compartiment (A) renferme une matrice bicouche telle que définie à la revendication 6,

35 - le compartiment (B) renferme une matrice monocouche constituée d'un copolymère d'acrylate de 2-éthylhexyle et d'acétate de vinyle, chargé en estradiol, et éventuellement en polymère hydrophile.

23) Dispositif selon la revendication 19 ou 22, caractérisé en ce que :

- le compartiment (A) renferme une matrice bicouche, telle que définie à la revendication 7 ou 8,

5 - et le compartiment (B) renferme une matrice monocouche constituée de 60 à 99 % p/p de copolymère d'acrylate de 2-éthylhexyle (72 %) et d'acétate de vinyle (28 %) chargé en 1 à 10 % p/p d'estradiol et en 0 à 30 % p/p de polyvinyl-pyrrolidone.

10 24) Dispositif selon la revendication 16, caractérisé en ce qu'il est constitué successivement des éléments suivants :

un film de protection (a),

un compartiment (B) constitué d'une matrice polymère adhésive chargée en estrogène tel que l'estradiol,

15 un film polyester (c) ayant les mêmes dimensions que le compartiment (A) et superposé à celui-ci,

un compartiment (A) constitué de la matrice polymère silicone chargée en Trimegestone et/ou en plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptables, telle que définie ci-dessus, 20 le compartiment (A) étant de dimension inférieure au compartiment (B) telle que la moitié et étant de préférence centré par rapport à ce compartiment (B),

un film de protection pelable (b).

25 25) Dispositif selon la revendication 24, caractérisé en ce que la matrice renfermant la Trimegestone est une matrice bicouche telle que définie à la revendication 6 ou une matrice tricouche telle que définie à la revendication 9.

26) Procédé de fabrication des dispositifs selon la revendication 12 ou 13, caractérisé en ce que :

30 1 - on dépose préalablement sur un film protecteur pelable (b), une solution de couche adhésive (2) dans l'heptane chargée en Trimegestone et éventuellement en plastifiant, puis on sèche,

2 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble

35 "couche adhésive (2)/film protecteur pelable (b)" sur un film de protection (a),

3 - On découpe les systèmes transdermiques en pastille ayant une surface comprise entre 5 cm<sup>2</sup> à 50 cm<sup>2</sup>.

27) Procédé de fabrication des dispositifs selon la revendication 12 ou 13, caractérisé en ce que :

- 1 - on dépose préalablement sur un film de protection (a), une solution de couche adhésive (2) dans l'heptane chargée en 5 Trimegestone et éventuellement en plastifiant, puis on sèche,
- 2 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "couche adhésive (2)/film de protection (a)" sur un film protecteur pelable (b),

3 - on découpe les systèmes transdermiques en pastille ayant 10 une surface comprise entre 5 cm<sup>2</sup> à 50 cm<sup>2</sup>.

28) Procédé de fabrication des dispositifs selon la revendication 12 ou 14, caractérisé en ce que :

- 1 - on dépose préalablement
  - a) sur un film protecteur pelable (b), une solution de couche 15 adhésive (3) dans l'heptane, puis on sèche
  - b) sur un film protecteur pelable provisoire (b'), une solution de couche adhésive (2) dans l'heptane chargée en Trimegestone, puis on sèche,
- 2 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble 20 "couche adhésive (2) chargée en Trimegestone/film protecteur pelable provisoire (b')" sur l'ensemble "couche adhésive (3)/film protecteur pelable (b)",
- 3 - on effectue un pelage du film protecteur provisoire (b')
- 4 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble 25 "couche adhésive (2)/couche adhésive (3)/film protecteur pelable (b)" sur un film de protection (a)
- 5 - On découpe les systèmes transdermiques en pastille ayant une surface comprise entre 5 cm<sup>2</sup> à 50 cm<sup>2</sup>.

29) Procédé de fabrication des dispositifs selon la revendication 12 ou 15, caractérisé en ce que

- 1 -
  - a) on dépose préalablement sur un film protecteur pelable provisoire (b'), une solution de couche adhésive (1) dans l'heptane, puis on sèche,
  - b) on dépose préalablement sur un film protecteur pelable provisoire (b''), une solution de couche adhésive (2) dans l'heptane chargée en Trimegestone, puis on sèche,
  - c) on dépose préalablement sur un film protecteur pelable

(b), une solution de couche adhésive (3) dans l'heptane, puis on sèche,

2 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "couche adhésive (1)/film protecteur pelable provisoire (b')"

5 sur un film de protection (a)

3 - on effectue un pelage du film protecteur provisoire (b')

4 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "couche adhésive (2) chargée en Trimegestone/film protecteur pelable provisoire (b")" sur l'ensemble "couche adhésive (1)/film de protection (a)",

10 5 - on effectue le pelage du film protecteur provisoire (b")

6 - on effectue enfin une dernière opération de colaminage du système "couche adhésive (3)/film protecteur pelable (b)" sur l'ensemble "couche chargée (2)/couche adhésive (1)/film de protection (a)".

15 7 - on découpe les systèmes transdermiques en pastille ayant une surface comprise entre 5 cm<sup>2</sup> à 50 cm<sup>2</sup>.

30) Procédé de fabrication du dispositif selon la revendication 19, caractérisé en ce que :

20 Etape I : pour la fabrication du patch correspondant au compartiment (A)

1 - on enduit la couche polymère adhésive silicone chargée en Trimegestone et éventuellement en un ou plusieurs additifs, sur le film de protection (a),

25 2 - on évapore le solvant jusqu'à obtention de l'ensemble "matrice chargée en Trimegestone/film protecteur (a)" correspondant au compartiment (A),

3 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "matrice chargée en Trimegestone/film protecteur (a)" sur un film protecteur pelable (b'),

30 4 - on découpe un patch de 5 à 50 cm<sup>2</sup>,

Etape II : pour la fabrication du patch correspondant au compartiment (B)

35 1 - on enduit la couche polymère adhésive chargée en composé estrogène et éventuellement en un ou plusieurs additifs tels qu'un polymère hydrophile, un promoteur d'absorption ou un plastifiant, sur le film de protection (a'),

2 - on évapore le solvant jusqu'à obtention de l'ensemble "matrice chargée en estrogène/film protecteur (a')" correspondant au compartiment (B),

3 - on effectue une opération de colaminage de l'ensemble "matrice chargée en estrogène/film protecteur (a')" sur film protecteur pelable (b"),

4 - on découpe un patch de 5 à 50 cm<sup>2</sup>,

**Etape III : pour la formation du "bipatch"**

10 1 - on effectue un pelage du film protecteur pelable (b') du patch obtenu à l'étape I,

2 - puis on transfert l'ensemble "matrice chargée en Trimegestone/film protecteur (a)" sur un film protecteur pelable (b),

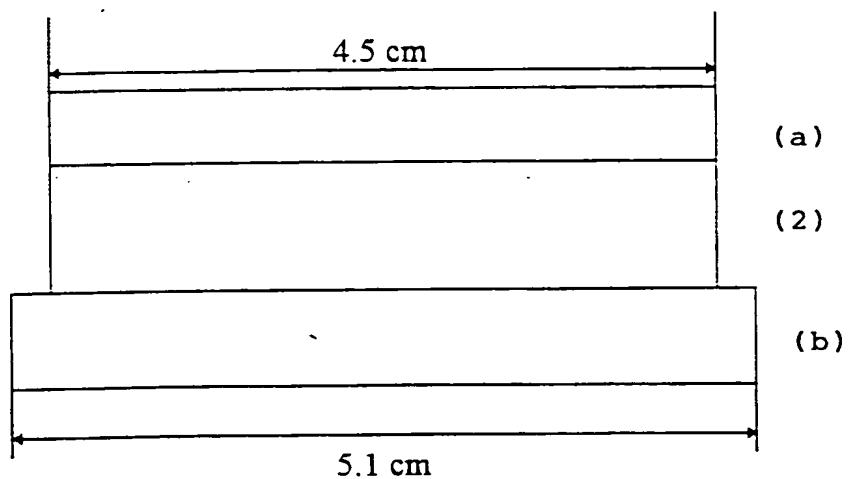
15 3 - on effectue un pelage du film protecteur pelable (b") du patch obtenu à l'étape II,

4 - puis on transfert l'ensemble matrice chargée en "estrogène/film protecteur (a')" sur le film protecteur pelable (b) précédent, en respectant une distance de 1 à 10 mm ou après 20 avoir introduit une barrière entre les deux compartiments (A) et (B).

31) Dispositif selon l'une quelconque des revendications 12 à 16, pour l'utilisation dans un procédé de délivrance, soit de la Trimegestone et/ou un ou plusieurs dérivés pharmaceutiquement acceptable soit de la Trimegestone associée à un estrogène, à un patient par application de la ou des matrices du dispositif à la peau ou à une muqueuse dudit patient.

32) Esters en position 21 de la Trimegestone caractérisés en ce que le reste de l'ester renferme 1 atome de carbone ou de 30 3 à 12 atomes de carbone.

Figure n°1 : Structure d'un patch monocouche ( $20 \text{ cm}^2$ )



**FIGURE 1**

Figure n° 2 : Structure d'un patch bicouche ( $20 \text{ cm}^2$ )

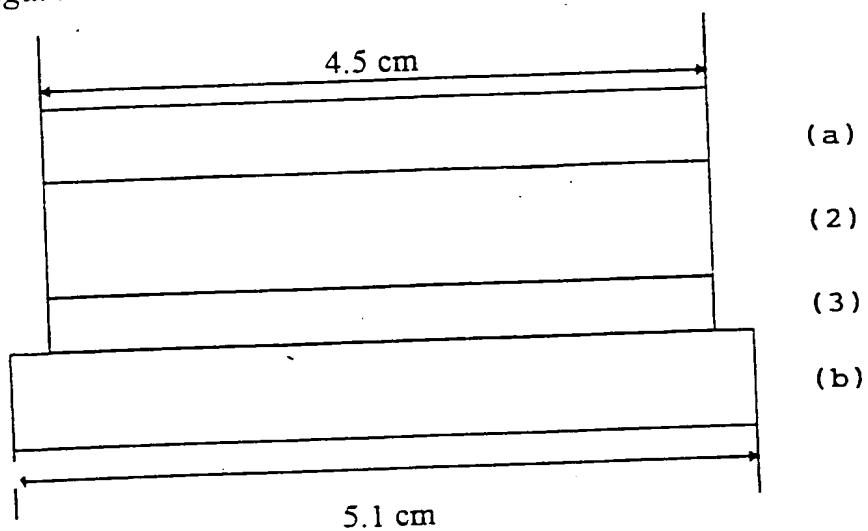
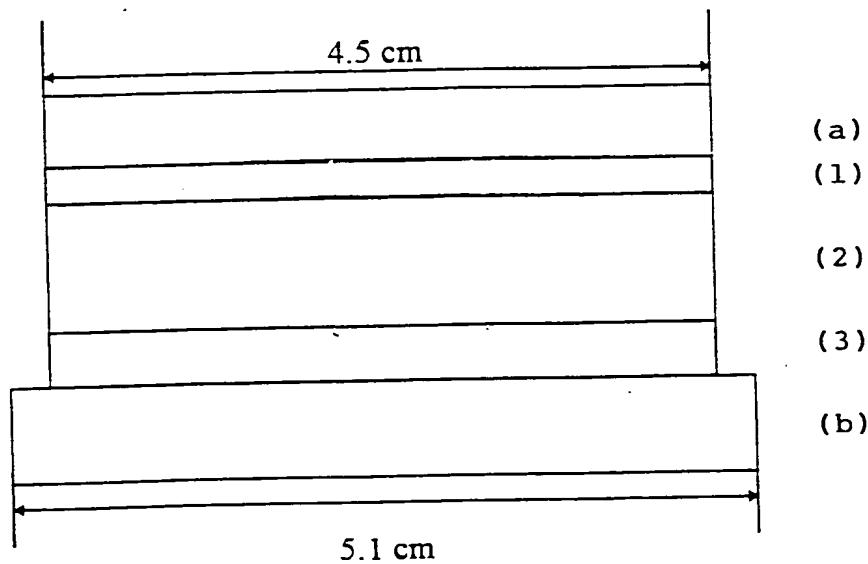


FIGURE 2

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

Figure n° 3 : Structure d'un patch tr couche ( $20 \text{ cm}^2$ )



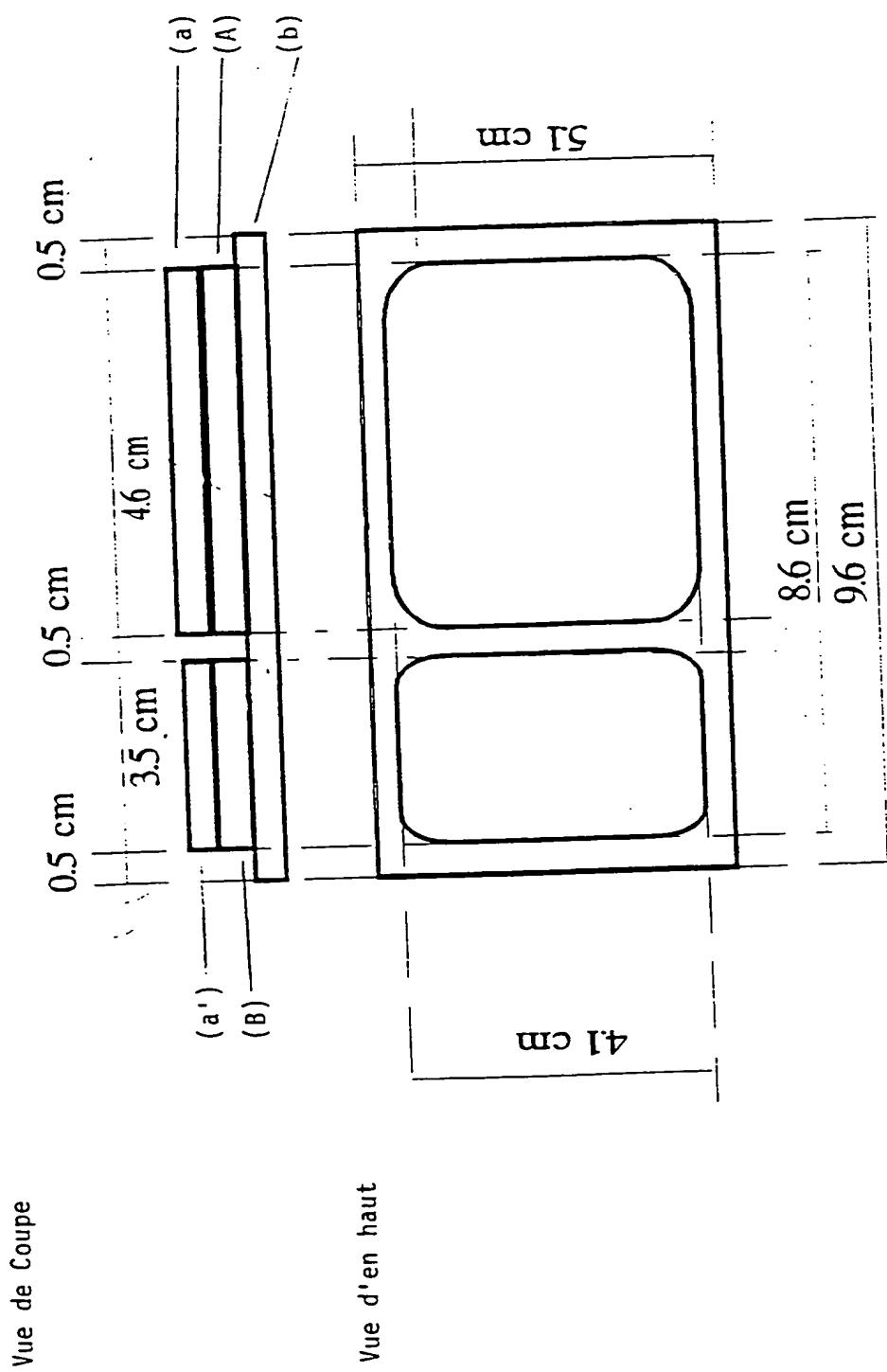


FIGURE 4

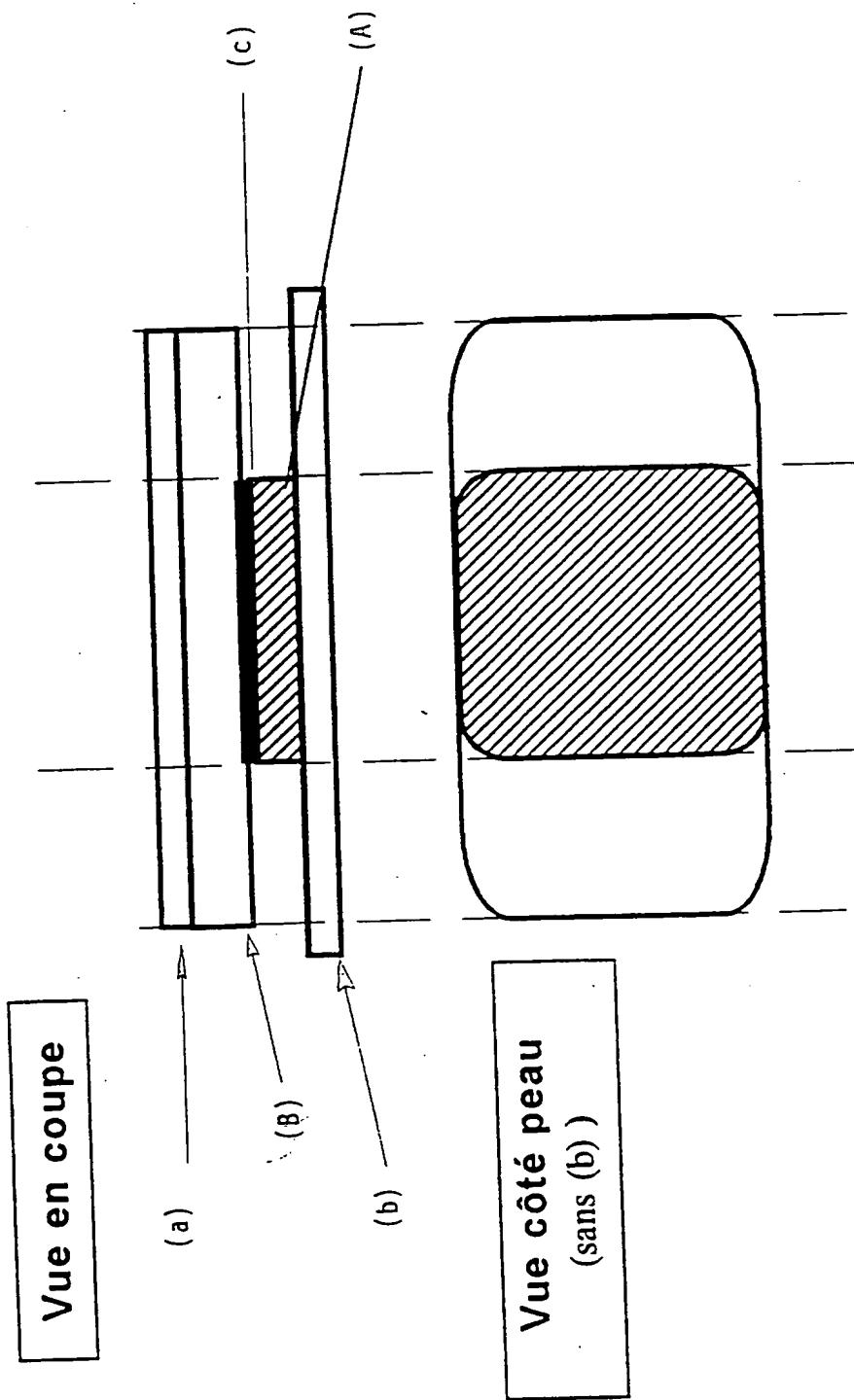


FIGURE 5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Jnl Application No

PCT/FR 97/01023

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61L15/44 A61K31/575

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KENJU SUGIBAYASHI ET AL: "POLYMERS FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 29, no. 1/02, 1 February 1994, pages 177-185, XP000433662 ---	1-31
A	EP 0 007 823 A (ROUSSEL UCLAF) 6 February 1980 cited in the application see page 7; figure VI see page 1, line 8 - line 17 ---	32
A	DE 44 05 899 A (SCHERING AG) 24 August 1995 see column 6 - column 7; examples 1,4 see figure 3 ---	1,3,13, 16-18
A	---	24,25
	---	-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

2

Date of the actual completion of the international search

15 October 1997

Date of mailing of the international search report

28.10.97

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Appl. No.  
PCT/FR 97/01023

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 483 105 A (CYGNUS RESEARCH CORPORATION) 29 April 1992 see page 7; example 1 see page 8; examples 14,15 ---	1,3,4
A	WO 87 07138 A (RUTGERS THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY) 3 December 1987 see page 25 - page 28; example 1 ---	1,6,7,9, 10,12, 15,17,18
A	US 5 186 939 A (CLEARY G.W. ET AL) 16 February 1993 see column 4 - column 5; examples 1,2 ---	1,3,4, 12,13
A	DE 43 09 830 A (LTS LOHmann THERAPIE SYSTEME GMBH) 5 May 1994 see page 5; example 3 ----	22-24
A	EP 0 328 806 A (PACO PHARMACEUTICAL) 23 August 1989 see page 4; example 1 -----	22-24

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01023

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 7823	A 06-02-80	FR 2430953 A AT 4218 T AT 8899 T AU 527592 B AU 4889579 A CA 1131215 A DK 136391 A DK 292579 A EP 0046001 A JP 1443564 C JP 55015475 A JP 62054119 B JP 1581857 C JP 2007600 B JP 63033395 A US 4273771 A ZA 7903453 A		08-02-80 15-08-83 15-08-84 10-03-83 17-01-80 07-09-82 16-07-91 14-01-80 17-02-82 08-06-88 02-02-80 13-11-87 11-10-90 19-02-90 13-02-88 16-06-81 25-06-80
DE 4405899	A 24-08-95	AU 1578695 A CA 2183544 A WO 9522321 A EP 0744943 A HU 74458 A NO 963433 A		04-09-95 24-08-95 24-08-95 04-12-96 30-12-96 16-08-96
EP 483105	A 29-04-92	AT 124256 T AU 640383 B AU 5784590 A AU 601528 B AU 8249887 A CA 1309021 A DE 3751383 D DE 3751383 T DE 3785015 A DE 3785015 T EP 0272987 A ES 2075966 T JP 2535731 B JP 8040937 A JP 2105910 C		15-07-95 26-08-93 01-11-90 13-09-90 23-06-88 20-10-92 03-08-95 11-01-96 29-04-93 07-10-93 29-06-88 16-10-95 18-09-96 13-02-96 06-11-96

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

## Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01023

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 483105 A		JP 8016054 B JP 63233916 A PT 86426 B PT 101320 A US 4906463 A US 5186939 A US 5006342 A	21-02-96 29-09-88 31-03-94 29-07-94 06-03-90 16-02-93 09-04-91
WO 8707138 A	03-12-87	US 4883669 A AT 109343 T AU 7489587 A AU 635182 B AU 7526891 A CA 1300019 A DE 3750327 D DE 3750327 T DK 41988 A EP 0269696 A JP 2579982 B JP 1501146 T KR 9600553 B US 5145682 A US 5560922 A	28-11-89 15-08-94 22-12-87 11-03-93 12-09-91 05-05-92 08-09-94 08-12-94 28-01-88 08-06-88 12-02-97 20-04-89 09-01-96 08-09-92 01-10-96
US 5186939 A	16-02-93	US 4906463 A AT 119019 T AU 633500 B AU 3853089 A CA 1325381 A DE 68921473 D DE 68921473 T DK 241090 A EP 0409910 A JP 3504977 T KR 9501968 B PT 90240 B WO 8910108 A US 5006342 A AT 124256 T AU 640383 B	06-03-90 15-03-95 04-02-93 24-11-89 21-12-93 06-04-95 22-06-95 05-10-90 30-01-91 31-10-91 08-03-95 31-10-94 02-11-89 09-04-91 15-07-95 26-08-93

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Jnl Application No

PCT/FR 97/01023

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5186939 A		AU 5784590 A AU 601528 B AU 8249887 A CA 1309021 A DE 3751383 D DE 3751383 T DE 3785015 A DE 3785015 T EP 0272987 A EP 0483105 A ES 2075966 T JP 2535731 B JP 8040937 A JP 2105910 C JP 8016054 B JP 63233916 A PT 86426 B PT 101320 A	01-11-90 13-09-90 23-06-88 20-10-92 03-08-95 11-01-96 29-04-93 07-10-93 29-06-88 29-04-92 16-10-95 18-09-96 13-02-96 06-11-96 21-02-96 29-09-88 31-03-94 29-07-94
DE 4309830 A	05-05-94	AU 681383 B AU 6208394 A CA 2156746 A CZ 9502489 A WO 9422481 A EP 0689458 A FI 954497 A HU 73425 A IL 109084 A JP 8508266 T NO 953792 A NZ 262418 A PL 310555 A SK 120695 A ZA 9401987 A	28-08-97 24-10-94 13-10-94 13-03-96 13-10-94 03-01-96 22-09-95 29-07-96 05-12-96 03-09-96 25-09-95 27-08-96 27-12-95 05-02-97 05-04-95
EP 328806 A	23-08-89	US 4906475 A AU 1917788 A JP 2003607 A	06-03-90 17-08-89 09-01-90

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demai nternationale No

PCT/FR 97/01023

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61L15/44 A61K31/575

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	KENJU SUGIBAYASHI ET AL: "POLYMERS FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 29, no. 1/02, 1 février 1994, pages 177-185, XP000433662 ---	1-31
A	EP 0 007 823 A (ROUSSEL UCLAF) 6 février 1980 cité dans la demande voir page 7; figure VI voir page 1, ligne 8 - ligne 17 ---	32
A	DE 44 05 899 A (SCHERING AG) 24 août 1995 voir colonne 6 - colonne 7; exemples 1,4 voir figure 3 ---	1,3,13, 16-18
A	---	24,25
	-/-	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

2

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 octobre 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28.10.97

Norm et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Boulois, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande	Internationale No
PCT/FR 97/01023	

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 483 105 A (CYGNUS RESEARCH CORPORATION) 29 avril 1992 voir page 7; exemple 1 voir page 8; exemples 14,15 ---	1,3,4
A	WO 87 07138 A (RUTGERS THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY) 3 décembre 1987 voir page 25 - page 28; exemple 1 ---	1,6,7,9, 10,12, 15,17,18
A	US 5 186 939 A (CLEARY G.W. ET AL) 16 février 1993 voir colonne 4 - colonne 5; exemples 1,2 ---	1,3,4, 12,13
A	DE 43 09 830 A (LTS LOHmann THERAPIE SYSTEME GMBH) 5 mai 1994 voir page 5; exemple 3 ----	22-24
A	EP 0 328 806 A (PACO PHARMACEUTICAL) 23 août 1989 voir page 4; exemple 1 -----	22-24

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 97/01023

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 7823 A	06-02-80	FR 2430953 A AT 4218 T AT 8899 T AU 527592 B AU 4889579 A CA 1131215 A DK 136391 A DK 292579 A EP 0046001 A JP 1443564 C JP 55015475 A JP 62054119 B JP 1581857 C JP 2007600 B JP 63033395 A US 4273771 A ZA 7903453 A	08-02-80 15-08-83 15-08-84 10-03-83 17-01-80 07-09-82 16-07-91 14-01-80 17-02-82 08-06-88 02-02-80 13-11-87 11-10-90 19-02-90 13-02-88 16-06-81 25-06-80
DE 4405899 A	24-08-95	AU 1578695 A CA 2183544 A WO 9522321 A EP 0744943 A HU 74458 A NO 963433 A	04-09-95 24-08-95 24-08-95 04-12-96 30-12-96 16-08-96
EP 483105 A	29-04-92	AT 124256 T AU 640383 B AU 5784590 A AU 601528 B AU 8249887 A CA 1309021 A DE 3751383 D DE 3751383 T DE 3785015 A DE 3785015 T EP 0272987 A ES 2075966 T JP 2535731 B JP 8040937 A JP 2105910 C	15-07-95 26-08-93 01-11-90 13-09-90 23-06-88 20-10-92 03-08-95 11-01-96 29-04-93 07-10-93 29-06-88 16-10-95 18-09-96 13-02-96 06-11-96

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No  
PCT/FR 97/01023

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 483105 A		JP 8016054 B JP 63233916 A PT 86426 B PT 101320 A US 4906463 A US 5186939 A US 5006342 A	21-02-96 29-09-88 31-03-94 29-07-94 06-03-90 16-02-93 09-04-91
WO 8707138 A	03-12-87	US 4883669 A AT 109343 T AU 7489587 A AU 635182 B AU 7526891 A CA 1300019 A DE 3750327 D DE 3750327 T DK 41988 A EP 0269696 A JP 2579982 B JP 1501146 T KR 9600553 B US 5145682 A US 5560922 A	28-11-89 15-08-94 22-12-87 11-03-93 12-09-91 05-05-92 08-09-94 08-12-94 28-01-88 08-06-88 12-02-97 20-04-89 09-01-96 08-09-92 01-10-96
US 5186939 A	16-02-93	US 4906463 A AT 119019 T AU 633500 B AU 3853089 A CA 1325381 A DE 68921473 D DE 68921473 T DK 241090 A EP 0409910 A JP 3504977 T KR 9501968 B PT 90240 B WO 8910108 A US 5006342 A AT 124256 T AU 640383 B	06-03-90 15-03-95 04-02-93 24-11-89 21-12-93 06-04-95 22-06-95 05-10-90 30-01-91 31-10-91 08-03-95 31-10-94 02-11-89 09-04-91 15-07-95 26-08-93

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 97/01023

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5186939 A		AU 5784590 A AU 601528 B AU 8249887 A CA 1309021 A DE 3751383 D DE 3751383 T DE 3785015 A DE 3785015 T EP 0272987 A EP 0483105 A ES 2075966 T JP 2535731 B JP 8040937 A JP 2105910 C JP 8016054 B JP 63233916 A PT 86426 B PT 101320 A	01-11-90 13-09-90 23-06-88 20-10-92 03-08-95 11-01-96 29-04-93 07-10-93 29-06-88 29-04-92 16-10-95 18-09-96 13-02-96 06-11-96 21-02-96 29-09-88 31-03-94 29-07-94
DE 4309830 A	05-05-94	AU 681383 B AU 6208394 A CA 2156746 A CZ 9502489 A WO 9422481 A EP 0689458 A FI 954497 A HU 73425 A IL 109084 A JP 8508266 T NO 953792 A NZ 262418 A PL 310555 A SK 120695 A ZA 9401987 A	28-08-97 24-10-94 13-10-94 13-03-96 13-10-94 03-01-96 22-09-95 29-07-96 05-12-96 03-09-96 25-09-95 27-08-96 27-12-95 05-02-97 05-04-95
EP 328806 A	23-08-89	US 4906475 A AU 1917788 A JP 2003607 A	06-03-90 17-08-89 09-01-90